Aus dem Institut für Lebensmitteltechnologie
– Fachgebiet: Pharmakologie und Toxikologie –
der Universität Hohenheim
Leitung: Prof. Dr. med. H.-G. Classen

NAHRUNGSBEDINGTE HYPERMOTILITÄT UND LERNSTÖRUNGEN ? EIN BEITRAG ZUM HYPERKINETISCHEN SYNDROM BEI KINDERN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG KLINISCHER BEFUNDE UND TIEREXPERIMENTELLER UNTERSUCHUNGEN x)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)
der
Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Margot Erdmute Reh
(Diplom-Ernährungswissenschaftlerin)
aus Gaildorf
– 1984 –

x) Mit Unterstützung durch das Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit. 434-7660-8

Aus dem Institut für Lebensmitteltechnologie
– Fachgebiet: Pharmakologie und Toxikologie –
der Universität Hohenheim
Leitung: Prof. Dr. med. H.-G. Classen

NAHRUNGSBEDINGTE HYPERMOTILITÄT UND LERNSTÖRUNGEN ? EIN BEITRAG ZUM HYPERKINETISCHEN SYNDROM BEI KINDERN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG KLINISCHER BEFUNDE UND TIEREXPERIMENTELLER UNTERSUCHUNGEN x)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)
der
Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Margot Erdmute Reh
(Diplom-Ernährungswissenschaftlerin)
aus Gaildorf
– 1984 –

x) Mit Unterstützung durch das Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit. 434-7660-8

Dekan: Prof. Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-G. Classen, Hohenheim
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Siess, Tübingen
3. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Michaelis, Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
Abkürzungen		-IV-
I	EINLEITUNG	1
II	KLINISCHE BEFUNDE	9
II.1	Definitionen des Hyperkinetischen Syndroms und dessen Häufigkeit bei Kindern	9
II.1.1	Definitionen	9
II.1.2	Häufigkeit	31
II.2	Anamnese und Befund des Hyperkinetischen Syndroms	46
II.2.1	Anamnese	46
II.2.2	Befund	52
II.2.2.1	Klinischer Befund	52
II.2.2.2	Beurteilungskriterien für kindliches Verhalten und kindliche Motilität	53
II.3	Diagnose und Differentialdiagnose des Hyperkinetischen Syndroms	65
II.4	Mögliche Ursachen des Hyperkinetischen Syndroms	71
II.5	Bedeutung zentralnervöser Transmitter für Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten	84
II.5.1	Allgemeines	84
II.5.2	Hyperkinetisches Syndrom und Neurotransmitter	106
II.6	Nahrung und Hyperkinetisches Syndrom	123
II.6.1	Beeinflussung der Konzentrationen an zentralnervösen Transmittern durch Nahrungsbestandteile	126
II.6.2	Verhaltensänderungen durch Lebensmittelzusatzstoffe	137
II.6.2.1	Hypothese von FEINGOLD	137
II.6.2.2	Phosphat-Hypothese von HAFER	181

Seite

II.7 Behandlungsmöglichkeiten des Hyperkinetischen Syndroms 188
II.7.1 Medikamentöse Therapie 188
II.7.2 Verhaltenstherapie und sonstige Behandlungsmöglichkeiten des Hyperkinetischen Syndroms 211

III TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN 218

III.1 Gebräuchliche Verfahren zur Beurteilung und Messung von Allgemeinverhalten, Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten bei Nagern, speziell Laboratoriumsratten 218
III.1.1 Beobachtungen der Versuchstiere durch den Experimentator und daraus abgeleitete Parameter 222
III.1.1.1 Beobachtungen ohne besondere Testeinrichtungen 235
III.1.1.2 Open-field 237
III.1.1.3 Hole-board 240
III.1.1.4 Berlyne-Box 246
III.1.2 Messung von Lokomotorik und Exploration 250
III.1.2.1 Zitter- und Kippkäfige 252
III.1.2.2 Laufrad 257
III.1.2.3 Lichtschrankensysteme 261
III.1.2.4 Field Detectors 265
III.1.2.5 Sonstige Apparate zur Erfassung von Lokomotorik und Exploration 273
III.1.3 Messung des Lernverhaltens 277
III.1.3.1 Maze 277
III.1.3.2 Shuttle-box 290
III.1.3.3 Skinner Box 297
III.1.4 Allgemeine Diskussion der angegebenen Verfahren 304

Seite

III.2 Beeinflussung von Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten über Futter bzw. Trinkwasser 309
III.2.1 Wirksubstanzen 309
III.2.2 Proteine und Fette 321
III.2.2.1 Proteine 322
III.2.2.2 Fette 335
III.2.3 Vitamine, Minerale und Spurenelemente 338
III.2.3.1 Vitamine 338
III.2.3.2 Minerale 361
III.2.3.3 Spurenelemente 366
III.2.4 Intentional Food Additives 373
III.2.4.1 Food Colors 373
III.2.4.2 Antioxidantien 375
III.2.4.3 Dickungsmittel 378
III.2.4.4 Geschmacksverstärker und Süßstoffe 379
III.2.4.5 Nitrit 384
III.2.5 Unintentional Food Additives 385
III.2.5.1 Schwermetalle 385
III.2.5.1.1 Blei 385
III.2.5.1.2 Quecksilber 406
III.2.5.1.3 Cadmium 411
III.2.5.2 Pestizide 413
III.2.5.2.1 Insektizide 413
III.2.5.2.2 Herbizide 429
III.2.5.2.3 Fungizide 430
III.2.5.2.4 Akarizid-Insektizid 431
III.2.6 Genußmittel 432
III.2.6.1 Alkohol 432
III.2.6.2 Coffein 444

IV ZUSAMMENFASSUNG 447

V LITERATURVERZEICHNIS 451

Abkürzungen

ACh	= Acetylcholin
AChE	= Acetylcholinesterase
ADI	= Acceptable daily intake
Ala	= Alanin
AS	= Aminosäure
Asp	= Asparaginsäure
ATP	= Adenosintriphosphat
BHA	= Butylhydroxyanisol
BHT	= Butylhydroxytoluol
ChE	= Cholinesterase
CNS (=ZNS)	= Zentralnervensystem
CoA	= Coenzym A
COMT	= Catechol-O-Methyltransferase
CSF	= Cerebrospinalflüssigkeit
DA	= Dopamin
DDT	= Dichlor-diphenyl-trichloräthan
DNA	= Desoxyribonukleinsäure
DOPA	= 3,4-Dihydroxyphenylalanin
DRH	= Differential reinforcement of high rates
DRL	= Differential reinforcement of low rates
DSM	= Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association
EDTA	= Äthylendiamintetraessigsäure
EEG	= Elektroenzephalographie
F_1	= 1. Filialgeneration
FAO	= Food and Agriculture Organization
FDA	= Food and Drug Administration
FD & C	= Food and Drug Colours
FR	= Fixed ratio reinforcement
FS	= Fettsäuren
GABA	= γ-Aminobuttersäure
Glu	= Glutaminsäure
Gly	= Glycin
GOT	= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

H 2/13	= 5-Exoäthyl-2-norbonen-5-endocarboxamid
H 610	= 2-Äthylamino-3-phenyl-norcamphan-hydrochlorid
Hb	= Hämoglobin
5-HIAA	= 5-Hydroxyindolessigsäure
HKS	= Hyperkinetisches Syndrom
Hp	= Handelsprodukte
5-HT	= 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)
5-HTP	= 5-Hydroxytrytophan
HVA	= Homovanillinsäure
i.c.v.	= intracerebroventrikulär
ICD	= Handbuch der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen
ICGH	= Interagency Collaborative Group on Hyperkinesis
IgE	= Immunglobulin E
Ile	= Isoleucin
IQ	= Intelligenz-Quotient
KG	= Körpergewicht
K-P-Diät	= Kaiser-Permanente-Diät
LD_{50}	= Dosis letalis 50, d.h. Dosis, bei der 50% der Individuen eines Kollektivs getötet werden
Leu	= Leucin
MAO	= Monoamin-Oxidase
MBD	= Minimal Brain Dysfunction
MHPG	= 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol
MKG	= Mono-Kalium-Glutamat
MMC	= Methylquecksilberchlorid
MSG	= Natrium-Glutamat
NE (NA)	= Noradrenalin
NEL	= Nonspecific Excitability Level
6-OHDA	= 6-Hydroxydopamin
Phe	= Phenylalanin
ppb	= parts per billion (z.B. 1 µg/1 kg)
ppm	= parts per million (z.B. 1 mg/1 kg)

RDA	= Recommended Dietary Allowances
SPF	= Specific pathogen free
2,4,5-T	= 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure
TRH	= Thyreotropin releasing hormone
Trp	= Tryptophan
Tyr	= Tyrosin
Val	= Valin
v_{max}	= maximale Geschwindigkeit
VMA	= Vanillinmandelsäure
WHO	= World Health Organization
WISC	= Wechsler Intelligence Scale for Children

I Einleitung

Im Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association (DSM II) wird an erster Stelle unter den "Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter" (Pos. 308) das "Hyperkinetische Verhalten von Kindern" genannt (vgl. z.B.ICGH 1976).
Im "Handbuch der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen (ICD)" von 1979 wird unter den psychiatrischen Krankheiten unter Punkt 314 das "Hyperkinetische Syndrom des Kindesalters" aufgeführt. Es heisst dort:

" 314 Hyperkinetisches Syndrom des Kindesalters

Störungen, deren wesentliche Merkmale kurze Aufmerksamkeitsspanne und erhöhte Ablenkbarkeit sind. In der frühen Kindheit ist das auffallendste Symptom eine ungehemmte, wenig organisierte und schlecht gesteuerte, extreme Überaktivität, an deren Stelle aber in der Adoleszenz Hypoaktivität treten kann. Impulsivität, ausgeprägte Stimmungsschwankungen und Aggressivität sind ebenfalls häufige Symptome. Oft bestehen Verzögerungen in der Entwicklung bestimmter Fähigkeiten sowie gestörte und eingeschränkte zwischenmenschliche Beziehungen. Wenn die Hyperaktivität symptomatisch für eine Grundkrankheit ist, sollte diese letztere verschlüsselt werden.

314.0 Störung von Aktivität und Aufmerksamkeit

Fälle, bei denen kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit und Hyperaktivität die wesentlichen Merkmale sind, ohne dass eine deutliche Verhaltensstörung oder eine Entwicklungsverzögerung besteht.

Nicht näher bezeichnete Hyperaktivität

314.1 Hyperkinetisches Syndrom mit Entwicklungsrückstand

Fälle, bei denen das hyperkinetische Syndrom mit verzögerter Sprachentwicklung, motorischer Ungeschicklichkeit, Leseschwierigkeiten oder anderen spezifischen Entwicklungsrückständen einhergeht.

Entwicklungsrückstand mit Hyperkinese.
Eine zusätzliche Schlüsselnummer sollte benutzt werden, um die neurologische Störung zu bezeichnen, die damit im Zusammenhang steht.

314.2 Hyperkinetisches Syndrom mit Störung des Sozialverhaltens

Fälle, bei denen das hyperkinetische Syndrom mit ausgeprägten Störungen des Sozialverhaltens, aber nicht mit einer Entwicklungsverzögerung einhergeht.

314.8 Andere hyperkinetische Syndrome des Kindesalters

314.9 Nicht näher bezeichnete hyperkinetische Syndrome des Kindesalters. "

Die erste systematische Beschreibung von "hyperactivity" bei Kindern erfolgte bereits 1902 durch STILL (zit. in ROSS, D.M. et al. 1976). In den letzten 30 Jahren nimmt die Zahl der Publikationen über dieses Thema ständig zu: So fand WINCHELL, C.A. (1975 zit. in ROSS, D.M. et al. 1976) für den Zeitraum von 1970 bis 1973 25mal so viele Veröffentlichungen hierzu wie in den Jahren 1950 bis 1953, wie die folgende Tabelle 1 zeigt:

Tabelle 1:
Ein Vergleich der veröffentlichten Artikel, Dissertationen und Bücher über Hyperaktivität in drei verschiedenen Fünfjahresperioden (nach WINCHELL, C.A. 1975)

Veröffentlichungen	1950-1953	1960-1963	1970-1973
Artikel	13	82	315
Dissertationen	1	4	31
Bücher	1	12	33

Und bereits drei Jahre nach der Bibliographie von WINCHELL, C.A. (1975) über das Hyperkinetische Syndrom (HKS) erschien 1978 eine weitere von KIRSON, T. et al. (zit. in SPRAGUE, R.L. 1979).
Nach CONRAD, P. (1976) ist ab Mitte der Siebziger Jahre "Hyperkinesie" das häufigste kinderpsychiatrische Problem; zur Behandlung wurden sogar spezielle Kliniken eingerichtet.

Obwohl also die Bedeutung dieser Verhaltensstörung unbestritten ist und grosses Interesse auch in der Öffentlichkeit besteht, überrascht es, dass bisher keine allgemein anerkannte einheitliche Definition des Hyperkinetischen Syndroms existiert. Auf die Schwierigkeiten der Definition und auf die hieraus resultierenden unterschiedlichen Angaben über die Häufigkeit (0 bis 40% aller Kinder) und die regionale Verteilung wird in Kapitel II.1 ausführlich eingegangen.
Angesichts der Tatsache, dass weder eine einheitliche Definition existiert, noch einheitliche diagnostische Kriterien festgelegt sind (vgl. II.3), ist es nicht verwunderlich, dass hinsichtlich Ätiologie und Therapie zum Teil weit voneinander abweichende Ansichten bestehen.

Breites Interesse hat in den letzten Jahren die Frage hervorgerufen, inwieweit die Ernährung, einschliesslich der in Lebensmitteln enthaltenen Rückstände und Zusätze Ursache von Verhaltensänderungen oder speziell von HKS sein kann. Sofern sich entsprechende Zusammenhänge aufzeigen und absichern lassen, sollte eine Elimination von Störfaktoren oder der Ausgleich von Mangelzuständen durch entsprechende Zusätze das Krankheitsbild günstig beeinflussen, eine medikamentöse und Verhaltenstherapie erübrigen (vgl. II.7) oder ihren Umfang einschränken.

Bei all diesen Massnahmen ist jeweils kritisch zu überlegen, inwieweit es sich um echte Behandlungserfolge oder aber um Placeboeffekte handelt. Denn "other, non-treatment effects, known as placebo or Hawthorne effects, can powerfully influence behavior as indicated by studies that repeatedly demonstrate a measurable improvement in 35% of patients with a sham or fake procedure" (BEECHER, H.K. 1955 in NATIONAL ADVISORY ... 1980).
Der Nachweis einer echten Wirkung ist dann zu fordern, wenn unerwünschte Nebenwirkungen einer Massnahme bekannt sind, diese besonders aufwendig ist oder wenn gesetzgeberische Eingriffe, z.B. in die Zusammensetzung von Lebens-

mitteln, gefordert werden.

Placeboeffekte erscheinen immer dann akzeptabel, wenn sie den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, ernährungsphysiologisch unbedenklich sind und keinen unvertretbar hohen Aufwand erfordern.

Zwischen 1976 und 1978 erschienen nach SILBER, T.J. (1979) ca. 1500 Arbeiten über Placebo-Wirkungen in englischer, deutscher und spanischer Sprache:
"Webster's New Collegiate Dictionary (1977) definiert Placebo folgendermassen:"A medication prescribed more for the mental relief of the patient than for its actual effect on his disorder."
Dorland's Illustrated Medical Dictionary beschreibt Placebo:
"An inactive substance or preparation given to satisfy the patient's symbolic need for drug therapy, and used in controlled studies to determine the efficacy of medical substances."
LESLIE (1954) spezifiziert weiter: "A placebo is a medicine or preparation which has no inherent pertinent pharmacological activity but which is effective only by virtue of the factor of suggestion attendant upon its administration. The substance may be ingested, injected, inserted, inhaled, or applied."

SHAPIRO, A.K. (1970) gibt die umfassendste Definition: "A placebo is any therapy (or component of therapy) that is deliberately or knowingly used for its non-specific, psychologic , or psychophysiologic effect, or that is used unknowingly for its presumed or believed specific effect on a patient, symptom, or illness, but which, unknown to patient and therapist, is without specific activity for the condition being treated."
Wird Placebo als Kontrolle in einer experimentellen Studie verwendet, so gilt folgende Definition: "A substance or procedure that is without specific activity for the condition being evaluated."

Ein reines Placebo ist also ein "Analogon zu einem Therapeutikum", das keine biologische Wirksamkeit haben kann (SCHINDEL, L. 1965).

Alle Bemühungen, einen "spezifischen Placebo Reactor" zu finden, lassen sich nicht realisieren. Diesen "idealen" Typ gibt es nicht, ebensowenig, wie es ein ideales Placebo gibt."

Placebos werden praktisch aus zwei Gründen angewandt (ANSCHÜTZ,F.1977):

1. Zur Prüfung pharmakologisch wirksamer Medikamente im Blind- oder Doppelblindversuch. Sie dienen als Kontrolle, um unspezifische Wirkungen zu erkennen und abzugrenzen.

   Beim Blindversuch weiss nur der Behandelte nicht, ob er ein Placebo oder ein Verum-Präparat erhält;
   im Doppelblindversuch wissen dies weder der Behandelnde noch der Behandelte.
   Bei einem "triple-blind-control-test" weiss der Arzt nicht, welche Medikamente der Kranke bekommt, die Schwester weiss nicht, was sie abgibt, und der Patient, der diese Medizin bekommt, ist weder dem Arzt noch der Schwester bekannt (SCHINDEL, L. 1965).

2. Als Therapeutikum.

Bei den Placebos sind zu unterscheiden (ANSCHÜTZ, F. 1977):

1. Das "reine" Placebo, das biologisch unwirksam ist: z.B. eine Tablette aus Stärke oder Zucker, physiologische Kochsalzlösung, Sirup, ein Zäpfchen, das aus reaktionsloser Suppositorienmasse hergestellt ist.

2. Das Pseudo-Placebo. Es ist eine biologisch aktive Substanz oder Verbindung, die aber nicht im Sinne der Indikation wirkt oder in einer zu kleinen Dosis gegeben wird. Zu diesen Placebos gehören Vitamine, appetitanregende Mittel, Tonika oder Beruhigungsmittel gegen allgemeine Beschwerden.

Die Quote des positiven therapeutischen Effektes von Placebo liegt bei 30 bis 40%, wobei sich bei speziellen Beschwerden oder Symptomen grosse Unterschiede ergeben:
Angina pectoris 20 bis 60%; Kopfschmerzen 50 bis 70%; Migräneanfälle liessen sich in rund 33% bessern und konnten - prophylaktisch angewandt - sogar in etwa 50% verhindert werden; Beschwerden im Magen-Darm-Kanal 50 bis 60% und rheumatische Beschwerden 50%.
Allgemein scheinen Placebos am ehesten da zu wirken, wo eine anxiolytische oder eine hypnotische Wirkung erzielt werden soll.

Die entscheidende Voraussetzung des Placeboeffektes ist das Arzt-Patienten-Verhältnis: Ohne Vertrauen ist die Erfolgsaussicht gering. Der Placeboeffekt ist vermutlich zum grössten Teil psychologisch begründet: Damit werden Suggestion und Hypnose zu den wesentlichen Faktoren, die im Wirkungsmechanismus eines Placebos eine entscheidende Rolle spielen können (ANSCHÜTZ, F. 1977).

Der Placeboeffekt scheint demnach ein multikomplexes Phänomen zu sein, bestehend aus mannigfaltigen Interaktionen und konkurrierenden Variablen bei Patienten, Arzt, Patient-Arzt-Verhältnis, Kultur und Behandlungssituation (SHAPIRO, A.K. 1970).

Ebenso wie das Placebo die erwünschte Wirkung einer Behandlung imitiert, kann es auch die unerwünschten Nebenwirkungen nachahmen. Es ist damit zu rechnen, dass 10 bis 20% der Patienten, die aus therapeutischen oder Kontrollgründen Placebos erhalten, sich danach schlechter fühlen oder womöglich neue Krankheitssymptome zeigen (Erbrechen, Schweissausbrüche, Durchfälle, Verstopfung, Kopfschmerzen, Eosinophilie im Blut und Hautveränderungen (ANSCHÜTZ, F. 1977).

Wie weit diese Placebo-Nebenwirkungen gehen können, hat PAYNE (zit. in SCHINDEL, L. 1965) beschrieben. Er berichtet von einem Psychologen "who took an overdose of placebo, committing suicide!" De facto starb dieser Mann zehn Minuten nach Einnahme einer Polio-Präventivkapsel, die sich als ein inaktives Präparat erwiesen hat.

Noch ungeklärt ist die Ursache der objektiven Veränderungen, die unter Placebo-Behandlung beobachtet wurden (ANSCHÜTZ, F. 1977). So kam es bei rund der Hälfte der Versuchspersonen zu einer Pupillenverengung, und die Salzsäureproduktion des Magens liess sich durch Placebo-Einnahme unterdrücken. Bei der klinischen Prüfung von Propranolol bei Angina pectoris-Kranken stiegen die GOT- und die Pyruvat-Transaminase-

Werte im Serum fast immer über die Normalwerte, wenn ein Placebo gegeben wurde, und sie normalisierten sich bei Gabe des aktiven Produktes.

Als Therapeutika sind Placebos nach ANSCHÜTZ, F. (1977) nur indiziert, wenn

1. die Diagnose so weit wie möglich geklärt ist,
2. kein pharmakologisch wirksames Mittel mit besserer Aussicht auf Erfolg zur Verfügung steht bzw. keine sichere Therapie bekannt ist,
3. die Dauer der Behandlung nicht unnötig verlängert wird,
4. nur unschädliche Stoffe verwendet werden,
5. Mütter oder Angehörige von Kindern eine Arzneibehandlung erwarten. Dem Placebo ist in diesem Falle ein "soziotroper Effekt" zuzuschreiben,
6. sie in dem Bewusstsein verabreicht werden, mit der Scheintherapie eine Psychotherapie einzuleiten."

Mit einem hohen Prozentsatz an Placeboeffekt ist auch bei der Behandlung von Hyperkinesie zu rechnen:
So berichtet KNIGHTS (1969 zit. in SOLOMONS, G. 1973 und in GOLDBERG, L. et al. 1974) in seiner Studie über die Wirksamkeit von Methylphenidat bei Kindern mit Lernschwierigkeiten von einem Placeboeffekt von 67%. SROUFE (1973 zit. in BROWN, G.W. 1974 und in AXELROD, S. et al. 1979) fand, dass durchschnittlich 35% der hyperaktiven Kinder, die Placebo bekamen, eine Besserung zeigten; der Placeboeffekt kann sogar bis 70% ausmachen. Nach SAFER, D.J. et al.(1976) beträgt der Placeboeffekt bei hyperaktiven Kindern 30 bis 50%, die Verbesserung des Verhaltens ist jedoch meist geringer und gewöhnlich nur vorübergehend. SWIDLER, H.J. et al.(1979)fanden bei der medikamentösen Behandlung von Verhaltensproblemen bis zu 70% Placeboeffekt.

Auch im Tierversuch ist es nötig, unspezifische Reaktionen gegenüber spezifischen Wirkungen abzugrenzen. Jede Handhabung des Versuchstieres - wie Wiegen, Umsetzen in einen anderen Käfig, Injektionen oder operative Eingriffe - bedeutet einen Stress mit nachfolgender Stress-Reaktion.

Folglich ist es erforderlich, die jeweils mitgeführten Kontrollen denselben Manipulationen auszusetzen wie die behandelten Gruppen, ohne aber den spezifischen Eingriff durchzuführen oder die Substanz bzw. das Toxin zu applizieren. Man spricht deshalb von "sham or fake pocedure" (vgl. auch S. 3) , also "Scheinbehandlung" (z.B. mit dem verwendeten Lösungsmittel) oder "Schein-Operation" (Freilegung des jeweiligen Organs, aber ohne den Eingriff vorzunehmen).

Die vorliegende Abhandlung ist folgendermassen gegliedert:

Nach einem Versuch der Definition des HKS folgen Anamnese, Diagnose und Differentialdiagnose des HKS, danach die mögliche Ätiologie. Einer kurzen Beschreibung der Rolle, die zentrale Transmitter bei Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten spielen, folgen Kapitel über die Beeinflussung der Transmitter durch Nahrungsbestandteile und die aufgrund von Allergien, Lebensmittelzusatzstoffen und Lebensmittelverunreinigungen verursachten Verhaltensänderungen. Die medikamentösen, verhaltenstherapeutischen und sonstigen Behandlungsmöglichkeiten des HKS beenden Teil II der Abhandlung. Teil III beschäftigt sich mit tierexperimentellen Untersuchungen. So werden Verfahren zur Messung von Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten bei Nagern genannt. Veränderungen dieser Parameter, hervorgerufen durch Nahrungsbestandteile und -rückstände, bilden den Abschluss.

Zum Aufbau einzelner Abschnitte noch folgende Anmerkung: Nach Durchsicht der Literatur wurden von wichtigen experimentellen Arbeiten Zusammenfassungen mit den hier interessierenden Parametern verfasst. Diesen aneinandergereihten "Abstracts" wurde ein zusammenfassender Vorspann vorangestellt. Dieses Prinzip "what might be called the analytico-synthetic style" verwandte SELYE, H. in vielen seinen Werken.[x)]

---

x)
vgl. z.B.: SELYE, H.: Stress in Health and Disease
Butterworths , Boston London (1976)

II Klinische Befunde

II.1 Definitionen des Hyperkinetischen Syndroms und dessen Häufigkeit bei Kindern

II.1.1 Definitionen

In Anlehnung an das ICD (1979), das Lehrbuch der Kinderheilkunde von KELLER, W. et al. (1977), die Pädiatrische Differentialdiagnose von HERTL, M. (1977) und die Monographie von BACHMANN, P. (1976) wird im folgenden der Begriff Hyperkinetisches Syndrom bei Kindern (HKS) verwendet. Es sei aber hier ausdrücklich darauf hingewiesen, dass für HKS noch mindestens 135 Bezeichnungen (terms) im englischen und deutschen Sprachraum existieren, die mehr oder weniger dasselbe Krankheitsbild bezeichnen.

Hier nicht gemeint und damit streng zu trennen sind die verschiedenen neurologischen Krankheitsbilder wie Extrapyramidale Hyperkinesen (als Oberbegriff für Choreatische Hyperkinesen, Ballistische H., Athetotische H., Dystonische H. und Mischbilder derselben , wie z.B. Choreatisch-athetotische H.) und Psychiatrisches Zwischenhirnsyndrom nach organischer Hirnschädigung (vgl. SCHEID, W. 1980 und THIELE, G. 1980).
Ebenfalls nicht gemeint sind z.B. die von LEIBER, B. et al. (1981) genannten 16 Syndrome, bei denen klinisch die Hyperkinese und Bewegungsunruhe im Vordergrund steht oder Leitsyndrom sein kann (vgl. auch II.3, S. 69).

Die für HKS genannten terms sind im folgenden alphabetisch aufgeführt mit Angabe der jeweiligen Autoren, die die Bezeichnungen verwendet haben (Tab. 2):

Tabelle 2:
HKS und synonym verwendete Terms

Acting-out child	LÖWNAU,H.W.1977
Acting-out child syndrome	SCHMIDT,M.H.1973
Activity level	WINCHELL,C.A.1975
Aggressive behavior disorder	SCHMIDT,M.H.1973 WINCHELL,C.A.1975
Altrigenderism	MARTIN,D.M.1967
Aphasoid syndrome	WINCHELL,C.A.1975
Association deficit pathology	WINCHELL,C.A.1975
Attention deficit disorder	EICHLSEDER,W.1977a CANTWELL,D.P.1979
Attention deficit disorder with hyperactivity	EICHLSEDER,W.1977a SOBOTKA,T.J.1979a WEISS,G.et al.1979
Attention deficit disorder without hyperactivity	EICHLSEDER,W.1977a SOBOTKA,T.J.1979a
Attention disorder	WINCHELL,C.A.1975
Behavior disorder	WINCHELL,C.A.1975
Brain-damaged	MARTIN,D.M.1967 WINCHELL,C.A.1975
Brain damage syndrome	CANTWELL,D.P.1975b LEONARD,B.E.1979
Brain dysfunction	MARTIN,D.M.1967 WINCHELL,C.A.1975
Brain-injured	WINCHELL,C.A.1975
Brain injured child	MARTIN,D.M.1967 CARTER,S.et al.1972
Cerebral damage	WINCHELL,C.A.1975
Cerebral dysfunction	COLE,S.O.1975 WINCHELL,C.A.1975
Cerebral dys-synchronization syndrome	WINCHELL,C.A.1975
Cerebral minimal syndrome	FOCKEN,A.1978
Character impulse disorder	SCHMIDT,M.H.1973 WINCHELL,C.A.1975
Child behavior disorder	WINCHELL,C.A.1975
Child with developmental hyperactivity	NELSON 1979
Choreiform syndrome	CARTER,S.et al.1972 SCHMIDT,M.H.1973 WINCHELL,C.A.1975

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Chronic brain syndrome	CARTER,S.et al.1972 KEITH,K.D.et al.1978
Chronisches psychisches Achsensyndrom	FOCKEN,A.1978
Clumsy child syndrome	WINCHELL,C.A.1975
CNS dysfunction	KEITH,K.D.et al.1978
Conceptually handicapped	WINCHELL,C.A.1975
Conduct disorder	BAX,M.1978
Developmental dyslexia	WINCHELL,C.A.1975
Developmental imbalance	WINCHELL,C.A.1975
Dextro-amphetamine response disorder	SCHMIDT,M.H.1973
Diffuse brain damage	WINCHELL,C.A.1975
Driven child syndrome	SCHMIDT,M.H.1973
Dyslexia	WINCHELL,C.A.1975
Dyslexia handicapped	LEVINE,E.M.et al.1977
Educationally handicapped	WINCHELL,C.A.1975
Emotionally disturbed	WINCHELL,C.A.1975
Exceptional child	WINCHELL,C.A.1975
Faulty neurological integration	LEVINE,E.M.et al.1977
Frühkindliches exogenes Psychosyndrom	SCHMIDT,M.H.1973 FOCKEN,A.1978
Hyperactive	WENDER,P.H. 1969 u. 1975b HOWELL,M.C.et al.1972 KRAGER 1975 in BARKLEY, R.A.et al.1978 WINCHELL,C.A.1975 SALKIND,N.J.et al.1977
Hyperactive child	WENDER,P.H. 1975 in GRAHAME-SMITH,D.G.1978
Hyperactive child syndrome	WENDER,P.H.et al.1971 u. 1975b SCHMIDT,M.H.1973 SATTERFIELD,J.H.et al.1974b CANTWELL,D.P.1975b BAXLEY,G.B.et al. 1976 HERTL,M.1977 SHAYWITZ,B.A.et al.1977 BLAU,S.1978 VARGA,J.1979 WEISS,G.et al.1979 DICKERSON,J.W.T.et al. 198o HENKER,B.et al.198o
Hyperactive Syndrome	CONRAD,P. 1976 NELSON 1979

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Hyperactivity	IFTEPF 1976 MINDE,K.1977 SOBOTKA,T.J.1979a SWIDLER,H.J.et al.1979 DICKERSON,J.W.T.et al. 198o
Hyperactivity syndrome	LEONARD,B.E.1979
Hyperexcitability syndrome	WINCHELL,C.A.1975
Hyperkinesis	WENDER,P.H.1975b WINCHELL,C.A.1975 IFTEPF 1976 LEVINE,E.M.et al.1977 MINDE,K.1977 SILBERGELD,E.K.1977 BLAU,S.1978 BOWERS,A.J.1978 SOBOTKA,T.J.1979a SWIDLER,H.J.et al.1979 VARGA,J.1979 DICKERSON,J.W.T.et al. 198o
Hyperkinesis/learning disorder	COOK,P.S.et al.1976
Hyperkinetic	SATTERFIELD,J.H.et al.1974b KRAGER 1975 in BARKLEY, R.A.et al.1978
Hyperkinetic behavior disorder	SHAYWITZ,B.A.et al.1977
Hyperkinetic behavior disorder syndrome	SCHMIDT,M.H.1973 CORSON,S.A.et al.1976
Hyperkinetic behavior syndrome	WENDER,P.H.et al.1971, 1972 u.1975a WINCHELL,C.A.1975
Hyperkinetic child	IFTEPF 1976 CARTER,S.et al.1972 NELSON 1979 WEISS,G.et al.1979
Hyperkinetic disorder	LEONARD,B.E.1979
Hyperkinetic disorder of childhood	CONRAD,P.1976
Hyperkinetic impulse disorder	KITTLER,F.J.et al.197o LAUFER,M.W.1973 SCHMIDT,M.H.1973 WINCHELL,C.A.1975 BAXLEY,G.B.et al.1976 CONRAD,P.1976 CORSON,S.A.et al.1976 LÖWNAU,H.W.1977 BOWERS,A.J.1978 WEISS,G.et al.1979 HENKER,B.et al.198o

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Hyperkinetic reaction of childhhod	O'MALLEY,J.E.et al.1973 CONRAD,P.1976 BLAU,S.1978
Hyperkinetic syndrome	MARTIN,D.M.1967 KITTLER,F.J.et al.197o O'MALLEY,J.E.et al. 1973 KUGEL,R.B.1975 WENDER,P.H.1975 in GRAHAME-SMITH,D.G.1978 WINCHELL,C.A.1975 BAXLEY,G.B.et al.1976 COOK,P.S.et al.1976 IFTEPF 1976 HERTL,M.1977 MINDE,K.1977 FOCKEN,A.1978 KEITH,K.D.et al.1978 LEONARD,B.E.1979 SHAFFER,D.et al.1979
Hyperkinetic syndrome of childhood	EICHLSEDER,W.1977a SOBOTKA,T.J.1979a
Hyperkinetische Verhaltensstörung	SCHMIDT,M.H.1973
Hypermotility	SALKIND,N.J.et al.1977
Hypermotility neurosis	BOWERS,A.J.1978
Hypokinetic syndrome	WINCHELL,C.A.1975
Interjacent child	WINCHELL,C.A.1975
Learning disability	KUGEL,R.B.1975 WINCHELL,C.A.1975 NELSON 1979 SOBOTKA,T.J.1979a
Learning disabled	KRAGER 1975 in BARKLEY, R.A. et al.1978 WINCHELL,C.A.1975
Learning disorder	WINCHELL,C.A.1975
Learning impaired	WINCHELL,C.A.1975
Leichter frühkindlicher Hirnschaden	FOCKEN,A.1978
Leichtes Hirnschadensyndrom	FOCKEN,A.1978
Lernstörungen	MINDE,K.1977

Tabelle 2 . . (Fortsetzung)

Minimal brain damage	WENDER,P.H.et al.1969,1971, 1972, 1975a u.b KITTLER,F.J.et al.197o BUCKLEY,R.E.1972 CANTWELL.D.P.1972 u.1975b O'MALLEY,J.E.et al.1973 SATTERFIELD,J.H.et al.1974a WINCHELL,C.A.1975 CORSON,S.A.et al.1976 SHAYWITZ,B.A.et al.1977 FOCKEN,A.1978 KEITH,K.D.et al.1978 LEONARD,B.E.1979 NELSON 1979 SOBOTKA,T.J.1979a SWIDLER,H.J.et al.1979 WEISS,G.et al.1979 DICKERSON,J.W.T.et al. 198o
Minimal brain dysfunction	KITTLER,F.J.et al.197o WENDER,P.H.et al.1971 WENDER 1971 in O'LEARY, K.D.198o O'MALLEY,J.E.et al.1973 SCHMIDT,M.H.1973 SATTERFIELD,J.H.et al. 1974a u. b CANTWELL,D.P.1975b COLE,S.O.1975 KRAGER 1975 in BARKLEY, R.A.et al.1978 KUGEL,R.B.1975 WENDER,P.H.1975 in GRAHAME-SMITH,D.G.1978 WINCHELL,C.A.1975 CONRAD,P.1976 CORSON,S.A.et al.1976 IFTEPF 1976 LEVINE,E.M.et al.1977 SALKIND,N.J.et al.1977 SHAYWITZ,B.A.et al.1977 SILBERGELD,E.K.1977 BLAU,S.1978 BOWERS,A.J.1978 KEITH,K.D.et al.1978 SWIDLER,H.J.et al.1979 VARGA,J.1979 WEISS,G.et al.1979 DICKERSON,J.W.T.et al. 198o HENKER,B.et al.198o
Minimal brain dysfunction syndrome	BAXLEY,G.B.et al.1976

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Minimal brain injured	WINCHELL,C.A.1975
Minimal brain damage	CARTER,S.et al.1972 WINCHELL,C.A.1975
Minimal cerebral dysfunction	WENDER,P.H.et al.1969,1971, 1972 u.1975a u. b CANTWELL,D.P.1972 HOWELL,M.C.et al.1972 SCHMIDT,M.H.1973 WENDER,P.H.1975 in GRAHAME-SMITH,D.G.1978 WINCHELL,C.A.1975 CONRAD,P.1976 COOK,P.S.et al.1976 HERTL,M.1977 MINDE,K.1977 SILBERGELD,E.K.1977 SHAYWITZ,B.A.et al.1977 NELSON 1979
Minimal cerebral injury	WINCHELL,C.A.1975
Minimal cerebral palsy	CARTER,S.et al.1972 WINCHELL,C.A.1975
Minimal chronic brain syndrome	SCHMIDT,M.H.1973 WINCHELL,C.A.1975
Minor brain damage	WINCHELL,C.A.1975
Motor activity	WINCHELL,C.A.1975
Movement disorder	WINCHELL,C.A.1975
Nervous	WINCHELL,C.A.1975
Neurologically handicapped	KUGEL,R.B.1975 WINCHELL,C.A.1975
Neurophrenia	WINCHELL,C.A.1975
Neuropsychiatrically impaired child syndrome	SCHMIDT,M.H.1973
Neurosis	SALKIND,N.J.et al.1977
Non-attenting behavior	WINCHELL,C.A.1975
Nonmotor brain damage	CARTER,S.et al.1972
Oligophrenia	MARTIN,D.M.1967
Organic behavior disorder	CORSON,S.A.et al.1976
Organic behavior problem	WINCHELL,C.A.1975
Organic behavior syndrome	SCHMIDT,M.H.1973
Organic brain damage	BRADLEY 1957 in KUGEL, R.B.1975 WINCHELL,C.A.1975

Tabelle 2 . . (Fortsetzung)

Organic brain disease	WINCHELL,C.A.1975
Organic brain disorder	WINCHELL,C.A.1975
Organic brain driveness	WINCHELL,C.A.1975
Organic brain dysfunction	WINCHELL,C.A.1975
Organic brain syndrome	MARTIN,D.M. 1967 KITTLER,F.J.et al.197o
Organic deviation	BAXLEY,G.B.et al.1976
Organic driveness	SCHMIDT,M.H.1973 WINCHELL,C.A.1975 LÖWNAU,H.W.1977 SALKIND,N.J.et al.1977 BOWERS,A.J.1978 VARGA,J.1979
Organic hyperkinetic syndrome	WINCHELL,C.A.1975
Organic learning and behavior disorder	BAXLEY,G.B.et al.1976
Organic reaction syndrome	CARTER,S.et al.1972
Overactive	WINCHELL,C.A.1975
Overactive behavior	SCHMIDT,M.H.1973
Overactivity	SALKIND,N.J.et al.1977 VARGA,J.1979 DICKERSON,J.W.T.et al. 198o
Overt behavior	SCHMIDT,M.H.1973
Perceptual cripple	WINCHELL,C.A.1975
Perceptually handicapped	WINCHELL,C.A.1975
Performance deviation	WINCHELL,C.A.1975
Performance disability	WINCHELL,C.A.1975
Performance handicapped	WINCHELL,C.A.1975
Postencephalitic behavior disorder	KITTLER,F.J.et al.197o HOWELL,M.C.et al.1972 WENDER,P.H.1972 u.1975a u.b SALKIND,N.J.et al.1977 BOWERS,A.J.1978
Primary attentional disorder	CONRAD,P.1976
Primary reading retardation	WINCHELL,C.A.1975
Problem children	WINCHELL,C.A.1975
Problem learner	WINCHELL,C.A.1975
Problem reader	WINCHELL,C.A.1975
Psychoneurological impairment	SCHMIDT,M.H.1973

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Psychoneurological learning disorder	WINCHELL,C.A.1975
Psychoneurological disturbed child syndrome	SCHMIDT,M.H.1973
Slow learner	WINCHELL,C.A.1975
Special learning disability	WINCHELL,C.A.1975
Specific learning disability	SATTERFIELD,J.H.et al.1974b WENDER,P.H.1975b WENDER,P.H.1975 in GRAHAME-SMITH,D.G.1978 WINCHELL,C.A.1975 LEONARD,B.E.1979
Specific reading disability	WINCHELL,C.A.1975
Strauss syndrome	CARTER,S.et al.1972 SCHMIDT,M.H.1973
Syndrome of minimal brain damage	SCHMIDT,M.H.1973
Underachiever	WINCHELL,C.A.1975
Unsocialized aggressive behavior	MARTIN,D.M.1967

Zur Vereinfachung wird aber im folgenden nur von HKS gesprochen.

Um zu erfahren, ob zum aktuellen Zeitpunkt eine offizielle Bezeichnung und Definition des HKS bei Kindern existiert, wurden Anfang Juni 1980 die Deutsche und die Österreichische Gesellschaft für Kinderheilkunde und die jeweiligen Pediatric Associations in Frankreich, Niederlande, Italien, Grossbritannien, Japan, Australien, Neuseeland, USA und Canada angeschrieben. Frankreich, die Niederlande und Italien antworteten bis heute nicht auf die Umfrage.

Von keiner der übrigen acht Gesellschaften wurde eine offizielle Definition des HKS mitgeteilt; auch entsprechende Empfehlungen an die Mitglieder der Gesellschaften fehlen.

Bei den Versuchen, das Krankheitsbild HKS zu definieren, herrschen solche mit einer Auflistung von Symptomen vor. Dabei variieren von Autor zu Autor die Symptome hinsichtlich Art und Gesamtzahl sehr stark. Die Durchsicht von 139 relevanten Arbeiten - sie sind im folgenden, alphabetisch nach Autoren geordnet, aufgeführt - ergab die aussergewöhnliche Zahl von 492 Symptomen:

AAP COUNCIL ON CHILD HEALTH 1975; ADLER, C.I. 1978; AXELROD, S. et al. 1979; BACHMANN, P. 1976; BARCAI, A. et al. 1974; BARKER, D. 1978; BARKLEY, R.A. et al. 1977b u. 1979; BAX, M. 1972; BAXLEY, G.B. et al. 1976; BERGER, E. 1977; BHAGAVAN, H.N. et al. 1975b; BLAU, S. 1978; BOWERS, A.J. 1978; BOYKIN, L. 1978; BRASE, D.A. et al. 1975; BROWN, G.L. et al. 1979; BUCKLEY, R.E. 1972; CANTWELL, D.P. 1972, 1975a u. b, 1979; CARTER, S. et al. 1972; CHESS, S. 1960; COLE, S.O. 1975; COLEMAN, M. et al. 1976; CONNERS, C.K. et al. 1979b; CONRAD, P. 1976; COOK, P.S. et al. 1976; CORSON, S.A. et al. 1976; DAVID, O. et al. 1972 u. 1974; DICKERSON, J.W.T. et al. 1980; DROESE, W. et al. 1978a, DUBEY, D.R. 1976; EDWARDS, E.M. 1976; FEINGOLD, B.F. 1976; FINE, M.J. 1977; FIRESTONE, P. et al. 1978a; FITZSIMON, M. et al. 1978; FRIEND, J.C.M. 1977a; GARFINKEL, B.D. et al. 1975b; GILL, D.H. 1977; GOLDBERG, L. et al. 1974; GOODWIN, D.W. et al. 1975; GOYETTE, C.H. et al. 1978d; GRAHAME-SMITH, D.G. 1978; GROSS, M.D. et al. 1974; HARBAUER, H. 1980; HARLEY, J.P. et al. 1978d; HARPER, P.H. et al. 1978; HAWLEY, C. et al. 1976; HERTL, M. 1977; HOWELL, M.C. et al. 1972;

HUGHES, J.G. 1975; HYPERACTIVE ... 1973; HYPERACTIVITY ... 1975 u. 1978; ICGH 1976; IFTEPF 1976; ISAEV, D.I. et al. 1978; IS THERE A ... 1979; KEITH, K.D. et al. 1978; KELLER, W. et al. 1977; KIND, C.R. 1975; KINSBOURNE, M. et al.1979; KITTLER, F.J. et al. 197o; KLØVE, H. et al. 1979; KNOBEL, M. 1962; KORNETSKY, C. 197o; KUGEL, R.B. 1975; LANGSETH,L. et al. 1978; LAUFER, M.W. 1973; LEONARD, B.E. 1979; LEVINE, E.M. et al. 1977; LEVINE, M.D. et al. 1978 u. 198o; LEWIS, J.A. et al. 1975; LIPTON, M.A. et al. 1979 ; LOCKE, P. et al. 1975; LONEY, J. et al. 1978a u. 198o; LOPEZ, R.E. 1965; MARGOLIN, D.I. 1978; MARTIN, D.M. 1967; MARTINIUS, J. 1977; MASH, E.J. et al. 1979; MINDE, K. 1977; MIRA, M. et al. 1977; MORRISON, J.R. et al. 1971; NATIONAL ... 1975; NELSON 1979; NEY, P.G. 1974; NISSEN, G. 1976; O'LEARY, K.D. 198o; O'MALLEY, J.E.et al. 1973; PAGE, J.G. et al. 1974a; PASQUARIELLO, P.S. 1979; PATERNITE, C.E. et al. 198o; PINCUS, J.H. et al. 1978; PORGES, S.W. et al. 1975 u. 198o; QUINN, P.O. et al. 1974; ROBBINS, T.W. et al. 1979; ROSS, D.M. et al. 1976; ROUTH, D.K. 198o; RUTTER, M. et al. 1969; SAFER, D.J. et al. 1976; SANDBERG, S.T. et al. 1978; SATTERFIELD, J.H. et al. 1971 u. 1974a u. b;SHAFFER, D. et al. 1979; SHAPIRA, Y.A. et al. 198o, SHAYWITZ, B.A.et al.1977 SHAYWITZ, S.E. 1978; SHETTY, T. et al. 1976; SILBERGELD, E.K. 1977; STEINHAUSEN, H.-CH. 1976; STEWART, M.A. et al. 197oa u. 1973; STINE, J.J. 1976; TRITES, R.L. 1979a u.b; VARGA, J. 1979; WALDROP, M.F. et al. 1978; WENDER, P.H. et al. 1969, 1971, 1972, 1973, 1975a u. b u. 1976; WERRY, J.S. et al. 1964 u. 1976b; WILLIAMS, J.I. et al. 1978b; YULE,W. 1978; ZENTALL, S. 1975; ZINNA, R. 1979.

In den durchgesehenen 139 Arbeiten wurden also insgesamt 492 Symptome des HKS genannt. Die am häufigsten genannten Symptome sind - mit abnehmender Häufigkeit - in der folgenden Übersicht aufgeführt (in Klammern die %-Zahl der Zitierungen, wobei nur die in über 5% der Arbeiten genannten Symptome mit einer %-Angabe versehen sind). Die restlichen Symptome folgen in alphabetischer Reihenfolge (Tab.3):

Tabelle 3:

Symptome des HKS (in % der Arbeiten genannt)

impulsivity	(68)
short attention span	(58)
distractibility	(50)
hyperactivity	(35)
overactivity	(27)
low frustration tolerance	(24)
restlessness	(20)
emotional lability	(18)
irritability	(18)
aggressivity	(17)
excitability	(14)
clumsiness	(13)
fidgety	(10)
inattentive	(9)
equivocal neurological signs	(8)
learning difficulties	(7)
antisocial behavior	(6)
cannot sit still	(6)
inability to delay gratification	(6)
learning disabilities	(6)
low self-esteem	(6)
poor school performance	(6)
attentional deficits	(5)
destructive	(5)
enuresis	(5)
excessive motor activity	(5)
hyperexcitability	(5)
perceptual motor impairments	(5)
specific learning disabilities in reading, arithmetic, writing and spelling	(5)

Tabelle 3 (Fortsetzung)

abnormal EEG
abnormal neurological signs
abnormally high level of motor activity
above average in intelligence
accident prone
acting-out behavior
acts and speaks on impulse
acts without considering or reflecting upon the consequences
affect lability
affective incontinence
affective volatility
aggressive destructiveness (sadistic)
aggressiveness in peer relationship
Angetriebenheit
anxiety
attention-seeking behavior
attentional difficulties
awkward
balance difficulties
behavior problems
behavioral difficulties
behavioral instability
below mental age level on drawing tests
better adjustment when playmates are limited to one or two
bindungsschwach
body or head rocking before falling into sleep
borderline abnormal or abnormal EEG
bossy
cannot accept correction
cannot comply with rules
cannot concentrate
cannot conform to limits or prohibitions
cannot keep still
cannot make friends
cannot tolerate delay
carries out activities at a higher rate of speed
choreiform movements
cognitive and learning disabilities
cognitive and perceptive disturbances
cognitive difficulties
cognitive dysfunction
cognitive-perceptual difficulties
compulsive aggression
concentration failure
conceptual memory deficits
conduct disorders
constant demand for candy etc.
constantly in motion

Tabelle 3 (Fortsetzung)

control deficits
coordination defects
coordination deficits
cruel to other children
crying behavior in the first year
decreased ability to experience pleasure
decreased attention span
decreased pain threshold
defective memory
defiant
delayed acquisition of speech
delayed developmental milestone
demands immediate gratification of needs
demanding for parents and peers
depression
deviations of motor function
difficult to control
difficult to teach
difficulty in abstract thinking
difficulty in concentration on one thing
difficulty in peer relations
difficulty with schoolwork
difficulties in concept-formation
diminished ability to experience pleasure
diminished eye-to-hand performance
diminished sensitivity to reinforcement
diminished visual motor coordination
discipline problems
disobedience
disorders of attention
disorders of impulse and inhibition
disorders of memory and learning
disorders of memory and thinking
disorders of speech and hearing
disregards rights of others
disruptive
dissoziale Fehlentwicklungen
distanzlos
Distanzstörung
Distanzunsicherheit
distorted concept on body image
doesn't complete (finish) projects
doesn't follow directions
doesn't listen to whole story
doesn't respond to discipline
doesn't stay with games
dysarthria
dysgraphia
dyslexia

Tabelle 3 (Fortsetzung)

early motor activity (z.T. bereits pränatal)
early sensitivity to sensory stimuli
easy acceptance to others alternating withdrawal and shyness
easily upset
EEG irregularities
egocentricity
emotional abnormalities
emotional disturbances
emotional volatility
emotionale Schwierigkeiten
encopresis
Enthemmtheit
erratic productivity
erratic style of cognitive functioning
exaggerated reaction to frustrating situations
exaggerated response to external stimuli
excessive activity in situations in which it is clearly inappropriate
excessive demands
excessive drooling in the young child
excessive motor movements
excessive motor restlessness
excessive movement during sleep
excessive need to touch; cling and hold on others
excessive response to environmental stimuli
excessive response to pleasureable stimuli
excessive variation in mood and responsiveness from day to day
excessivly dependent
explosive outbursts
explosive outbursts of anger or exasperation
explosive Reaktionen
explosiveness
fail chronically at academic tasks
failure to adjust to a new environment
failure to respond to reprimand or punishment
fatigability
fearless
feeding
feinmotorische Störungen
few, if any, apparent gross abnormalities
fights
fine muscle incoordination
food habits often peculiar
foolhardy
foolish
foreground-background confusion
forgetful

Tabelle 3 (Fortsetzung)

free flight of ideas
frequent athetoid, choreiform, tremulous, or rigid movements of hands
frequent confusion about instructions, yet success with verbal tasks
frequent delayed motor milestones
frequent lags in developmental milestones
frequent mild hearing loss
frequent mild speech irregularities
frequent perceptual reversals in reading and in writing letters and numbers
frequent rage reactions and tantrums when crossed
frequent thought perseveration
frequent tics and grimaces
frequently judgement in social and interpersonal situations
fussy
general clumsiness and awkwardness
general coordination deficits
generalized maturational lag during early school years
geometric figure drawings poor for age and measured intelligence
geringe Aufmerksamkeitsspanne
geringe Konzentrationsspanne
gets into things
great difficulty controlling their behavior
great difficulty performing tasks that require fine motor coordination
gregarious
gross and/or fine motor delays
gross muscle incoordination
hard to get to bed
hard to manage
has few friends
hearing-disturbances
hetero- und autoaggressive Handlungen
high energy level
high level of motor activity
hostility
hyperkinesis
hypoactivity
hypokinesis
immaturity
impaired ability to make decisions
impaired ability to selectively focus attention
impaired concentration ability
impaired discrimination of auditory stimuli
impaired discrimination of figure-ground
impaired discrimination of part-whole
impaired discrimination of right-left and up-down

Tabelle 3 (Fortsetzung)

impaired discrimination of size
impaired fine motor or visual-motor coordination
impaired judgement of distance
impaired learning
impaired motor coordination
impaired orientation in time
impaired span of focused attention
impaired tactile discrimination
impairment of impulse control
impatient
impersistence
inability to concentrate
inability to control impulses
inability to control impulsivity
inability to focus attention
inability to follow directions
inability to maintain concentration
inability to play with toys
inability to sit still very long
inability to sustain attention
in Anspruch nehmendes Verhalten
inappropriate activity control
inappropriate and excessive physical activity
inappropriate, poorly controlled behavior
inappropriate, unselective, and often excessive displays of affection
incessant talking
incidental learning
incoordination
increased body movements
increased motor activity
increased motor activity without expression of fatigue
inefficient activity
inefficient regulation of motor impulses
insatiability
instability
instability of attention
insufficiency of purposeful intellectual function
intellectual deficits
intractability
irregularity
irregular sleep patterns in the young child
judgement deficits
jumps from one activity to another
Kontaktschwierigkeiten
Konzentrationsschwierigkeiten
Koordinationsschwierigkeiten
lability
lability of mood

Tabelle 3 (Fortsetzung)

lack of fondness
lack of inhibition
lack of perseverance
lack of sustained attention
learning and behavioral problems
learning impediment
leaves class without permission
left and mixed laterality and confused perception of laterality
leichte Choreo-Athetose
leicht gestörte Motorik
Lernstörungen
lies
little tolerance for stress
logopathia
looking for companionship
low achievers in school
low working capacity
maladaptive coping strategies
mangelndes Gefühl für Gefahren
many "soft", equivocal, or borderline findings
mild visual or hearing impairments
minimal spastic
minor neurological abnormalities
minor neurological indicators ("soft signs")
misbehavior
mood fluctuations
motor activity inappropriate to the situation
motor distractibility
motor incoordination
motor restlessness
movements less purposeful
moves from one activity to another in class
negative affect
negativism
nervöse bis aggressive Grundstimmung
neurological immaturity
neurological signs
night terrors
noisy
noncompliance
non-goal-directed motor activity
non-reflective behavior
nonspecific EEG-abnormalities
no patience
normal intelligence
normal or high IQ
normal physical activity
not responding to discipline
nystagmus

Tabelle 3 (Fortsetzung)

out-of-seat behavior
overaggressiveness
overexcitable in normal play with other children
overly gullible and easily led by peers and other youngsters
panic (re)actions
panics easily
peer difficulties
perceptual-cognitive difficulties
perceptual-cognitive disability
perceptual-cognitive impairments
perceptual deficits
perceptual difficulties
perceptual distractibility
perceptual impairment
perceptual motor deficits
performance inconsistency
permanente Bock- und Trotzreaktionen
perseveration
physical development normal or advanced for age
physically immature
poor ability to abstract
poor ability to conceptualize
poor ability to learn from experience
poor ability to organize work
poor ability to recall
poor ability to retain
poor ability to simulate
poor academic performance
poor adjustment to environmental changes
poor attention span
poor concentration
poor conditionability
poor coordination
poor emotional control
poor fine or gross visual-motor coordination
poor impulse control
poor judgement
poor manners
poor memory
poor muscle coordination
poor peer relationship
poor perceptual abilities
poor perceptual and conceptual abilities
poor perceptual integration, cannot fuse sensory impressions into meaningful entities
poor perceptual-motor integration
poor performance on block designs and marble board tests
poor planning and organization
poor powers of concentration

Tabelle 3 (Fortsetzung)

poor printing, writing or drawing ability
poor reinforceability
poor schoolwork
poor selective attention
poor self-concept
poor self image
poor self-monitoring
poor short-term and long-term memory
poor showing on group tests and daily classroom examinations which require reading
poor sleeper
poor sleep habits
poor sleep patterns
poor spatial orientation
possibly negative and aggressive to authority
postpone his desires
problems in communication
psychiatric disabilities
psychomotorisch unruhig
purposeless physical activity
quick tempered
rapid changes in goal direction
reading and spelling failure
reckless
reckless and unhibited; impulsive then remorseful
reduction of response to pain
refractoriness to disciplinary measures
Reizoffenheit
rejected
rejection of disciplinary measures
resistance to discipline
resistance to naps and early bedtime
resistant to comforting gestures
Schwankungen der geistige Leistungsfähigkeit
Schwatzen plötzlich laut in die Klasse hinein
short span of concentration
sleep abnormally light or deep
sleep-arousal imbalance
sleeping problems
slow
slow language development
slow to toilet training
slowness in finishing work
social competence frequently below average for age and measured intelligence
social immaturity
social incompetence and failure
socially bold and aggressive
soft neurological signs
specific cognitive defects

Tabelle 3 (Fortsetzung)

specific learning defects in the presence of normal intelligence
specific learning deficits
specific learning difficulties
specific learning problems
speech problems
spotty or patchy intellectual deficits. Achievement low in some ares, high in others
Stammeln oder Stottern
stealing
Stimmungslabil
Stimmungsschwankungen
Störung der Bewegungskontrolle
Störung der Mutter-Kind-Beziehung
Störung der Reizkontrolle
Störung des Sozialgefühls
Störungen der Aufmerksamkeit
Strabismus
stubbornes
subtle speech and language problems
sweet and even tempered, cooperative and friendly (most commonly the so-called hypokinetic child)
talkative at school
talks toomuch
tantrums
task impersistence
teases
temperamental
temper tantrums
tendency to move from one interest to another
tendency to seek stimulus
tension
terrible behavior
thinking frequently disorganized
thinking generally concret
thinking sometimes autistic
thumb-sucking, nail-biting, head-banging, and teeth-grinding in the young child
turning
übertriebener Tätigkeitsdrang
unable to attend to any one task for very long
unable to concentrate
unable to relax
unangepaßtes Sozialverhalten
uncontrolled impulsivity
underachievement
undirected motor activity
undisciplined
Unfähigkeit zu längerer Aufmerksamkeit
ungerichtete Hyperaktivität

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Ungeschickte Motorik
Unkonzentriertheit
unpopular with peers
unpredictable
unpredictable behavior
unpredictable in mood and emotion
unpredictable mood changes
unpredictable show of affection
unpredictable variation in behavior
unpredictability in performance
unresponsive to discipline
unresponsive to social demands
vandalism
variable behavior
variability
variability in performance from day to day or even hour to hour
various categories of aphasia
various psychomotor and perceptual problems
varying affect
Verstimmbarkeit
Verträumtheit
very sensitive to others
verzögerte Entwicklung der affektiven Steuerungsfähigkeit mit auffällig kindlichem Verhalten
visual-motor difficulties
visual-motor problems
Wahrnehmungs- und Lernschwierigkeiten
weak ego development
wears out toys, furniture etc.
whininess
widerspenstiges und herrschsüchtiges Verhalten
wildly oscillating mood swings
wriggling
zentrale Wahrnehmungsstörungen im taktilen, auditiven und visuellen Bereich

II.1.2 Häufigkeit

Die Angaben über die Häufigkeit des HKS bewegen sich, wie die folgende Tabelle 4 zeigt, zwischen den Extremwerten 0 und 40% aller Kinder, meist Schulkinder. Als untere Grenze werden meist Werte um 5% angegeben und als obere um 10%. Sofern nach Geschlechtern unterschieden wurde, so sind Jungen bis zu zehn mal häufiger hyperaktiv als Mädchen (vgl. z.B. STEWART, M.A. et al. 1973; DSM III zit. in GITTELMAN-KLEIN, R. et al. 1978; NELSON 1979).

Überraschenderweise scheint HKS kein ausschliessliches Problem von Industrienationen zu sein ("Zappelphilipp" durch Reizüberflutung etc.), denn HKS soll auch in Uganda oder in den Indianer-Reservaten in Arizona vorkommen (EICHLSEDER, W. 1977a; MINDE, K.K. et al. 1978).

Leider sind bei den Häufigkeitsangaben von HKS in der Literatur nicht immer die Nationalitäten der untersuchten Kinder angegeben, so dass die folgende Tabelle nur ein Versuch ist, festzustellen, wie die regionale Verteilung in Westeuropa, USA und Canada aussieht.

Auch ist zu bedenken, dass - wie oben angeführt - keine einheitliche Definition besteht, und daher verschiedene Autoren zwangsläufig zu unterschiedlichen Zahlenangaben kommen. Ferner muss gesehen werden, dass viele Autoren nur aus der Literatur zitieren, selbst aber keine epidemiologischen Studien durchführten. Dies wurde aber - insbesondere bei Eigenzitaten - nicht immer explizit angegeben.

Das kritischste Problem bei den Schätzungen über die Verbreitung des HKS ist das population-sample-problem (BOSCO, J.J. et al. 1978).
Aus den genannten Gründen schien es nicht sinnvoll, einen repräsentativen Mittelwert aus den Häufigkeitsangaben der unterschiedlichen Studien zu ermitteln.

Tabelle 4:

Angaben über die Häufigkeit des HKS bei Kindern - nach Ländern geordnet

Untersuchte Kinder	Häufigkeit in %	Autor
Deutschland		
CONNERS-positive Grundschüler Bayern	Jungen: 13,4 Mädchen: 5,6	EICHLSEDER,W.1977a
CONNERS-positive Hauptschüler Bayern	J: 18,6 M: 6,6	EICHLSEDER,W.1977a
CONNERS-positive Gymnasiasten Bayern	J: 6,5 M: 2,9	EICHLSEDER,W.1977a
Grundschüler im deutschsprachigen Kulturkreis	3 - 5	BACHMANN,P.1976
Niederlande		
Grundschüler Holland	5	PRECHTL 1962 in EISENBERG,L.1972
Grundschüler Holland	J: 20 M: 10	PRECHTL 1962 in O'MALLEY,J.E.et al.1973
Schüler Niederlande	5 - 20	LIPTON,M.A.et al.1979
Grossbritannien		
alle Einwohner der Isle of Wight	0,091	RUTTER 1969 in LIPTON,M.A.et al.1979
1o- und 11-jährige der Isle of Wight	0,091	RUTTER 197o in O'MALLEY,J.E.et al.1973
Kinder der Isle of Wight	0,091	RUTTER 197o in STEINHAUSEN,H.-CH. 1976
Einwohner der Isle of Wight	0,1	RUTTER 197o in SANDBERG,S.T.et al.1978

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Untersuchte Kinder	Häufigkeit in %	Autor
Grossbritannien		
12-jährige Kinder der Isle of Wight	0,1	RUTTER 197o in WEISS,G.et al.1979
5-jährige der Isle of Wight	0	WHITMORE in BAX,M.1972
5-jährige der Isle of Wight	0	BAX,M.1972 in STEPHENSON,P.S.1975
7-jährige in England, Wales und Schottland	J: 11 M: 5	DAVIE 1972 in EICHLSEDER,W.1977a
alle Einwohner der Isle of Wight	0,34	MAC KEITH 1972 in GOLDBERG,L.et al.1974
Schweden		
4-jährige in Lund und Dalby	11	KÖHLER 1975 in EICHLSEDER,W.1977a
Frankreich		
HKS nicht bekannt	0	MALARRIVE,J.et al.1976
USA allgemeine Angaben		
Schulkinder USA	3 - 1o	GALLAGHER 197o in BOSCO,J.et al.198o
Grundschüler USA	3	OFFICE OF CHILD DEVELOPMENT 1971 in COLE, S.O. 1975
Schulkinder USA	↘ 5	HAESSY,H.R.1972 in HYPERACTIVITY 1978
Kinder USA	5	DAVID,O.J.1974
Grundschüler USA	5 - 15	MAC KEITH,R.1974
Grundschüler USA	3	COLE 1975 in STEINHAUSEN,H.-CH.1976
Schulkinder USA	5 - 10	LAUFER 1975 in GILL,D.H. 1977

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Untersuchte Kinder	Häufigkeit in %	Autor
USA allgemeine Angaben		
Schulkinder USA	3 - 10	NATIONAL....1975
Schulkinder USA	3 - 10	IFTEPF 1976
Grundschüler USA	5 4 - 10 15 - 20	ROSS,D.M.et al.1976
Grundschüler USA	3	FORD,W.1978
Schüler USA	4 - 10	SANDBERG,S.T.et al.1978
Schulkinder USA	3 - 8	FEINGOLD'S REGIMEN.... 1979
Schüler USA	4 - 10	IS THERE A....1979
Schulkinder USA	5 - 20	LIPTON,M.A.et al.1979b
Schulkinder USA	4 - 10	DICKERSON,J.W.T.et al.1980
Schulkinder USA	5 - 10	PRIOR,M.R.et al. 1980
Schüler in Städten Amerikas	5 - 6	MILLER 1973 in WEISS,G.et al.1979
Schulkinder Nordamerika	5	STEPHEN,K,V.1973 in STEPHENSON,P.S.1975
Grundschüler Nordamerika	5 - 10	DENSON,R.et al.1975
Schüler Nordamerika	4	HECHTMAN,L.et al.1976
Schulkinder Nordamerika	4	COOPERMAN,E.M.1978
USA Bundesstaaten		
Schüler in Monroe County in upstate New York	25	BEALL,J.G.1973

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Untersuchte Kinder	Häufigkeit in %	Autor
USA Bundesstaaten		
Schüler in Monroe County in upstate New York	25	FEINGOLD,B.F. 1973a u. 1974
Schüler Vermont	10 - 20	HUESSY 1967,197o,1973 u. 1974 in BOSCO,J.J. et al.198o
Second graders Vermont	10	HUESSY 1967 in EISENBERG,L.1972
Second graders Vermont	10	HUESSY 1967 in O'MALLEY,J.E.et al.1973
7-jährige Vermont	10	HUESSY 1967 in STEINHAUSEN,H.-CH.1976
Schulkinder Vermont	10 - 20 (J 2-6 mal M)	HUESSY 1973 in EICHLSEDER,W.1977a
Grundschüler Ohama, Nebraska	5 - 10	MAYNARD,R. in ROSS, D.M.et al.1976
Grundschüler Montgomery County, Maryland	20	WENDER 1971 in O'MALLEY,J.E.et al.1973
Grundschüler Vororte von Baltimore, Maryland	0,4 - 1,7	KRAGER 1974 in EICHLSEDER,W.1977a
Grundschüler (1.-6. Klasse) in Montgomery County, Maryland	20	WENDER,P.H.1971 in EICHLSEDER,W.1977a
Schulkinder Californien	2 - 40	BEALL,J.G. 1973
Schüler Californien	2 - 40	FEINGOLD,B.F.1973 a u. 1974
Grundschüler Californien	5	LAMBERT,N.M.et al.1978
Grundschüler Californien	2 - 40	FEINGOLD 1975 in LIPTON,M.A.et al.1979b
Schüler San Francisco Bay	1,2	LAMBERT,N.M.et al.1979
Schüler South San Francisco	5	BEALL,J.G.1973

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Untersuchte Kinder	Häufigkeit in %	Autor
USA Bundesstaaten		
Schüler South San Francisco	5	FEINGOLD,B.F.1973a u. 1974
Grundschüler East Bay of San Francisco	1,2	SANDOVAL,J.et al.198o
Schüler Californien	15	STAFF REPORT 1974 in BOSCO,J.J.et al.198o
Schüler Californien	1,2	LAMBERT 1978 in BOSCO,J.J.et al.198o
Schulkinder der Hopi-Indianer der Navajo-Indianer-Reservation , Arizona	10 - 15	EICHLSEDER,W.1977a
Jungen in Kauai, Hawai	8	WERNER,E.et al.1968 in STEPHENSON,P.S.1975
Jungen Kauai	8 - 9	WERNER,E. et al. 1968 in BOSCO,J.J.et al.198o
Grundschüler St. Louis	4	STEWART 1966 in EISENBERG,L.1972
Grundschüler St. Louis	4	STEWART 1966 in O'MALLEY,J.E.et al.1973
5-11-jährige Kinder St. Louis	4	STEWART 1966 in STEIN-HAUSEN,H.-CH.1976
Schüler 3.-6.Klasse Vorstadt von St. Louis	J: 9,32 M: 1,46	MILLER 1973 in EICHLSEDER,W.1977a
Schüler St. Louis	J: 9,3 M: 1,5	MILLER 1973 in BOSCO,J.J.et al.198o
Schüler Grand Rapids, Michigan	2,9 - 3,4	BOSCO,J.J.et al.198o

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Untersuchte Kinder	Häufigkeit in %	Autor
Canada		
Schüler zwischen 3 und 12 Jahren in Ottawa-Carleton	12,7	TRITES,R.L.1979b
Schüler zwischen 3 und 12 Jahren in Ottawa	15,8	TRITES,R.L.1979b

Die Literaturzitate ohne Angabe der Nationalität der Kinder sind chronologisch geordnet im folgenden wiedergegeben:

Schulkinder	5 - 10	MASLAND 1965 in CORSON,S.A.et al.1976
Kinder	4	STEWART,M.A.1966 in SATTERFIELD,J.H.et al. 1971
Schüler	4	STEWART,M.A.1966 in WEISS,G.et al.1971
Schüler	4	STEWART 1966 in BOSCO,J.J.et al.198o
Grundschüler	5	WERNER,E.1968 in GARFINKEL,B.D.et al. 1975b
alle Einwohner	0,05	RUTTER,M.197o in BAX,M.1972
Grundschüler	4	STEWART,M.A.197oa
Grundschüler	5	DHEW Report 1971 in O'LEARY,K.D.198o
Grundschüler	6	MORRISON,J.R.1971 in BARCAI,A.et al.1974
Schüler	3	OFFICE OF CHILD DEVELOPMENT 1971 in BOSCO,J.J.et al.198o

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Untersuchte Kinder	Häufigkeit in %	Autor
Schulkinder	5 - 10	WENDER,P.H.et al.1971
Schulkinder	5 - 10	WENDER,P.H. 1971 in DUBEY,D.R. 1976
Schulkinder	5 - 10	WENDER,P.H.1971 in DUBEY,D.R.et al.1978
Kinder	5 - 10	WENDER,P.H.1971 in ICGH 1976
Schulkinder	5 - 10	WENDER,P.H. 1972
Schüler	5 - 10	WENDER,P.H.1972 in SCHMIDT,M.H.1973
Schüler	12	HUESSY 1973 in SCHMIDT,M.H.1973
Schüler	5 - 20	O'MALLEY,J.E.1973 in SATTERFIELD,J.H.et al.1979a
Schüler	5 - 15	OMENN,G.S.1973
Schulkinder	5 - 10	WENDER,P.H.1973 in HARBAUER,H.198o
Schulkinder	3 - 5	WENDER 1973 in MINDE,K.1977
Schüler	5 - 28	FEINGOLD,B.F.1974 in SPRING,C.et al.1976a
Grundschüler	3 - 8	KRAGER,J.M.et al.1974
Schüler	bis 5	NEY,P.G.1974
Grundschüler	4 - 10	QUINN,P.O.et al.1974
Schulkinder	3 - 10	SLEATOR,E.K.et al.1974a
Schüler	7	RENSHAW 1974 in BOSCO,J.J.et al.198o
Schüler	0,1 - 20	CANTWELL,D.P.1975a
Schulkinder	4 - 10	LOCKE,P.et al.1975
Kinder	3 - 15	SCHRAG,P.1975 in ICGH 1976
Kinder	1 - 15	SCHRAG 1975 in TRITES,R.L.1979b
Schüler	5 - 10	WENDER,P.H.1975 in BACKMAN,J.et al.1979
Grundschüler	19	ZENTALL,S.1975

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Untersuchte Kinder	Häufigkeit in %	Autor
Grundschüler	3 - 10	CONRAD,P.1976
Kinder unter 12 Jahren	4	MILLICHAP,J.G.1976
Grundschüler	5 - 10	ROSS,D.M.1976 in HARPER,P.H.et al.1978
Grundschüler	5 - 10	SAFER,D.J.et al.1976
Schüler	4 - 10	STINE,J.J.1976
Kinder	3 - 4	VIRKKUNEN,M.et al.1976
Grundschüler	15 - 20	YANOW,M. in ROSS,D.M. et al.1976
Grundschüler	3 - 10	FINE,M.J. 1977
Grundschüler	4 - 10	FRIEND,J.C.M.1977a
Grundschüler	3 - 6	LEVINE,E.M.et al.1977
Kinder	3 - 15	SCHRAG in JUHLIN,L.1977
Schüler	3 - 4	BARKER,D.1978
Grundschüler	5 - 10	FIRESTONE,P.et al.1978b
Grundschüler	5	FIRESTONE,P.et al. 1978c
Schulkinder	5 - 20	HARLEY,J.P.et al.1978a
Schulkinder	17	LEMPP,R.1978 in HARBAUER,H.198o
Schüler	4 - 20	LONEY,J.et al.1978a
Schulkinder	5 - 10	SHAYWITZ,S.E.et al.1978
Schüler	3 - 15	WILLIAMS,J,I.et al. 1978b
Jungen	5 - 20	CANTWELL,D.P.1979
Schulkinder	5 - 10	NELSON 1979
Schulkinder	3 - 10	PASQUARIELLO,P.S.1979
Schulkinder	5 - 10	SWIDLER,H.J.et al.1979
Kinder	10 - 15	TRITES,R. in TRYPHONAS,H.et al.1979a
Kinder	≥ 5	WENDER,E.H.1979a
Schüler	4 - 10	PATERNITE,C.E.et al.198o
Jungen im Schulalter	5 - 12	WHALEN,C.K.et al.198o
Schüler	5 - 20	BOSCO,J.J.et al.198o

J = Jungen
M = Mädchen

Wegen der Heterogenität der Gruppe hyperaktiver Kinder fehlt es nicht an Vorschlägen, Untergruppen des HKS zu formulieren.
BENDER (1953 zit. in ROSS, D.M. et al.1976) bestimmte drei Arten von Hyperaktivität:

constitutional hyperactivity, eine Normalvariante des Temperaments,

organic h., ein brain-damage syndrome und

environmental h., die erlernt ist.

LESSER (197o zit. in ROSS, D.M. et al. 1976) schlug sieben ätiologische Gruppen vor, McMAHON (zit. in ROSS,D.M. et al. 1976) 12 Gruppen.

HOWELL (1972 zit. in ROSS, D.M. et al. 1976) schlug für die Unterteilung extrem aktiver Kinder eine behandlungsorientierte Klassifikation vor:

"Primary hyperactivity, in which the excessive movement is the root of the child's difficulty, so that the child is best treated by focusing on the activity itself; and

secondary hyperactivity, in which the high level of activity is a symptom of a more basic problem, or a reaction to it, so that therapeutic efforts should be directed to the underlying cause."

Auch MARWIT (1972 zit. in ROSS, D.M. et al. 1976) identifizierte zwei Arten von Hyperaktivität:

"In the first of these the child consistently exhibits a high level of activity that is often inappropriate. He is clumsy, often has perceptual and learning deficits, is unable to stay with tasks, and has poor peer relationships. The etiological factors that this pattern is often associated with areorganic brain damage and maturational lag, but the pattern can also occur as a normal variant of temperament.

The second pattern represents a learned response and is essentially a life style developed by the child as a means of coping with his environment. The child who

is characterized by this pattern is clearly capable and does not have the basic learning and behavioral deficits of the first pattern, although he may be emotionally disturbed or anxiety-ridden as a result of precipitating social and nonsocial environmental factors."

NEY (1974 zit. in ROSS, D.M. et al. 1976) unterschied aufgrund von Fällen und Testergebnissen vier Typen von Hyperaktivität:

"genetic hyperactivity includes children who have been hyperactive from early infancy and whose prenatal and perinatal histories were normal;
behavioral hyperactivity refers to children whose hyperactivity was conditioned by parental handling;
minimal brain dysfunction describes children with early continuous hyperactivity and histories of abnormal pregnancies or perinatal events; and
reactive hyperactivity occurs in children from chaotic home environments."

WERRY, J.S. (1976b) unterteilte das HKS wegen der assoziierten Symptome weiter in:

hyperkinetic syndrome (or attention disorder deficit) with hyperkinesis oder
hyperkinetic syndrome with learning disorder.

Hyperactivity kann nach
motor activity,
behavior,
psychological testing und
neurological abnormalities
in vier Hauptkategorien eingeteilt werden.

GREENE, C.A. et al.(1979) halten eine Einteilung in Untergruppen vor allem nützlich zur Behandlung; sie nennen folgende vier Gruppen:

purely behavioral etiology,
purely organic,
purely emotional or psychiatric und
the mixed forms.

Nach LANGHORNE, J.E. et al. (1979) zeigten Messungen bei 84 hyperkinetischen/MBD Jungen zwischen 6 und 12 Jahren zu Anfang, während der Behandlung mit Methylphenidat und während der folgenden 5 Jahre, dass sich die Jungen durch Vorliegen oder Fehlen von Aggression unterschieden. So ergeben sich folgende vier Untergruppen für das Hyperkinetic/MBD Syndrom:

exclusive hyperactives: low aggression scores and high hyperactivity scores

exclusive aggressives: high aggression scores and low hyperactivity scores

aggressive-hyperactives: high scores on both factors

residuals: low scores on both factors.

Es gibt keine signifikanten Interaktionen zwischen Aggression (control deficits, negative affect, aggressive interpersonal behavior) und Hyperaktivität (judgement deficits, hyperactivity, inattention).

HARBAUER, H. (1980) teilte ein in:
Milieuabhängige Hypermotorik,
konstitutionelle Übererregbarkeit und
Minimale zerebrale Dysfunktion.

PRIOR, M.R. et al. (1980) schliesslich unternahmen den Versuch, nach der Schwere der hyperaktiven Symptome zwei Gruppen von Kindern zu bilden, wobei sich Eltern und Lehrer dem Conners Parent Symptom Questionnaire bzw. der Conners Teacher Rating Scale bedienten. Nur bei 45% der 67 Kinder ergab sich eine übereinstimmende Einteilung zwischen Eltern und Lehrern.

Im Hinblick auf die Bedeutung des Problems des HKS, das "babylonisch zu nennende Sprachgewirr", die Häufigkeit des HKS und diagnostische sowie therapeutische Massnahmen ist zu fordern, dass die zuständigen Gesellschaften sich bald verbindlich zum HKS festlegen.

Die im Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association III (DSM III) gegebene Beschreibung des inzwischen statt HKS "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" genannten Syndroms scheint als Versuch in die richtige Richtung zu weisen. Die Beschreibung der "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" ist im folgenden wiedergegeben (zit. in GITTELMAN-KLEIN, R. et al. 1978):

> "Essential features. This category is for children who display excessive motor activity for their age as well as attentional difficulties and impulsivity. Children with this disorder are described in school as having a short attention span, as being impulsive and distractible, as failing to follow through on instructions and complete work, and as being disorganized and inattentive. In addition, the children are reported to be fidgety, restless, overactive, over-demanding of the teacher's attention, and disruptive of others at play and at work.
> At home, attentional problems are characterized by a failure to follow through on parental requests and instructions, or by the inability to engage in activities, including play, for periods of time appropriate for age. The child is often described as being on the go, "running like motor," and having difficulty sitting still.
> In young children hyperactivity is manifested by excessive gross motor activity such as running or climbing. In older children and adolescents, hyperactivity may be indicated by restlessness and fidgeting.Often, the impression obtained is that the quality of the motor behavior is what distinguishes this disorder from ordinary overactivity. The activity tends to be haphazard, poorly organized, lacking in clear goal orientation. In situations where high levels of motor activity are expected and appropriate, such as the playground, children with this disorder do not obviously display more activity than others. The behavior of children with Attention Deficit Disorder with Hyperactivity is extremely variable. Typically, symptoms fluctuate across situations as

well as within situations, and inconsistent functioning is a very common characteristic of the disorder. A child's behavior may be well organized and appropriate on a one to one basis, but become dysregulated in a group situation or the classroom; or home adjustment may be satisfactory and difficulties may emerge only in school. In addition, the child's level of motor activity may vary considerably within any situation. The usual pattern is an inconsistent one. It is the rare child who displays uniform, constant symptom of hyperactivity either within or across settings.

Associated features. Associated clinical features change as a function of age. Some of the concurrent difficulties include alteration of interpersonal relationships with obstinacy, stubbornness, negativism, bossiness, or bullying; altered emotionality, for example, increased lability, low frustration tolerance or temper outbursts; low self-esteem; lack of response to discipline; and antisocial behavior especially in adolescence.
Specific Developmental Disorders are common and should be noted on Axis II. Impaired academic performance is common.
Non-localized "soft" neurological signs, learning disabilities, motor-perceptual dysfunctions, and EEG abnormalities may or may not be present. Negative findings with regard to the presence of central nervous system dysfunction do not preclude the diagnosis of Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. In the vast majority of these children there is no known neurological disorder, but in about 5%, the disorders are associated with diagnosable brain disease. In such cases, the organic factors should be coded on Axis III.
When this disorder is an expression of an Organic Personality Syndrome, the diagnosis of Attention Deficit Disorder with Hyperactivity should be used.

Age of onset. Onset is typically early in childhood (around the ages of 2 or 3 and even in infancy), although the condition frequently does not come to professional attention until the child enters school.

Course. The course of the disorder is not fully known. Current information suggests that in some children the symptoms may disappear in puberty, but a significant proportion retain attentional difficulties well into adult life. In addition, both social and academic difficulties may persist through adolescence.

Impairment. The severity of impairment ranges widely. The difficulties may be limited to the school situation alone but are often experienced in all environments. Infrequently children with this disorder require residential treatment.

Complications. Complications include school failure, placement in special classes, interpersonal difficulties with peers and authority figures, and the development of Conduct Disorders of varying severity.

Predisposing factors. The factors predisposing to the disorder include Mental Retardation, epilepsy, some forms of cerebral palsy, and probably other neurological disorders.

Prevalence. The disorder is common. In the United States, it may occur in as many as 3% of the prepuberty children.

Sex ratio. The disorder is much common in boys than girls. The sex ratio is about 10 to 1.

Familiar pattern. Among affected children, there seems to be an increased frequency of the disorder in siblings and, by history, in the parents when they were children, especially among fathers.

Differential diagnosis. Diagnostic difficulties may occur when there are inconsistent reports regarding the presence of the symptoms. In such cases, primary consideration should be given to the child's current and past functioning in school over his reported behavior at home.
The disorder must be distinguished from Attention Deficit Disorder without Hyperactivity which does not present with excessive motor activity for age. Further, the disorder must be distinguished from the Conduct Disorders in which antisocial behavior predominates. However, Conduct Disorders may coexist with an Attentional Deficit Disorder with Hyperactivity, and in such cases both should be coded.
It is important to note that the diagnostic significance of the signs and symptoms of this disorder may be difficult to interpret when they are found in children in an inadequate, disorganized, or chaotic environment."

II.2 Anamnese und Befund des HKS

II.2.1 Anamnese

Angaben über das Procedere bei der Anamneseerhebung beim hyperaktiven Kind finden sich nur spärlich in der Literatur (GROSS, M.D. et al. 1974; RENSHAW, D.C. 1974; GREENE, C.A. et al. 1979; SMITH, D.W. 198o).

Vor allem die Anamnese der Entwicklung des Kindes sollte breiten Raum einnehmen, denn nach MALARRIVE, J. et al. (1976) soll es schon vor dem Auftreten der Hyperkinesie "serie silencieuse" (stille Zeichen) psychiatrischer Störungen geben, die auf die Hyperkinesie hinweisen: Ruhige, artige Babies, depressive und regressive Tendenzen, die sich hinter Agitation verstecken, Störungen der Mutter-Kind-Beziehung, nachträgliche spontane Entwicklung gegen Inhibition....: c'est l'enfant hyperkinétique avant l'hyperkinésie.

Auch STEWART, M.A. (197oa) fand in einer Befragung von Müttern hyperaktiver Kinder über deren Entwicklung und Verhalten, dass ungefähr die Hälfte der Mütter das unübliche Verhalten ihres Kindes vor dessen 2.Lebensjahr bemerkt hatten. Diese Kinder hatten im ersten Lebensjahr Ess- und Schlafprobleme, waren weniger robust und wiesen verzögerte Sprachentwicklung und schlechtere motorische Koordination auf.

RENSHAW, D.C. (1974) führte aus, wie eine umfassende Anamnese bei Verdacht auf HKS erhoben werden sollte. Da nichts Vergleichbares aus der Literatur bekannt ist, wird sie hier übersetzt in toto wiedergegeben, wobei aber darauf hinzuweisen ist, dass nicht klar zwischen Anamnese und Befunderhebung (vgl. Punkt 7) bzw. reiner Befunderhebung (Punkte 8-1o) getrennt wird.

Im Idealfall sollte die Anamnese eines Kindes mit Verdacht auf HKS enthalten (RENSHAW, D.C. 1974):

Elternbefragung:

1. Familienanamnese
2. Anamnese des Kindes:

   Impfungen, Krankenhausaufenthalte, Kinderkrankheiten, Verletzungen
3. Entwicklung des Kindes:

   Schwangerschaftskomplikationen,

   GREENE, C.A. et al. (1979) nannte in diesem Zusammenhang: Frühgeburt oder Übertragung, intrauterine Dysfunktion, drohender Abort, pränatale Störungen.

   Geburt, Neugeborenenprobleme,

   SMITH, D.W. (1980) erwähnte ausserdem: Untergewicht in der Postnatalperiode, neonatale Adaptationsstörungen.

   "Meilensteine" der Entwicklung (das erste Lächeln, Fingerschnipsen, Sitzen, Gebrauch von Wörtern, Krabbeln, Gebrauch von Sätzen, Laufen, Rennen, Treppensteigen, Kennen der Farben, selbständiges Essen, selbständiges Anziehen, Schnürsenkelbinden, Sauberkeit, Ballfangen).
4. Verhaltensanamnese des Kindes:

   vgl. Diagnose S. 65

   BACHMANN, P. (1976) fragt in der Anamnese nach Hirntraumatischen Ereignissen: Spätgestose, intrauterine Infektion, Frühgeburt, Geburtsasphyxie, Kernikterus, Meningoenzephalitis, Contusio cerebri, Epilepsie.

Lehrerbefragung:

1. Lernvermögen

   Sprachvermögen, Lesen, Rechnen, Schreiben, Turnen
2. Verhalten

   vgl. Diagnose S. 65
3. Psychologische Aspekte in der Schule:

   Wahrnehmungs- oder Hör-Seh-Schwierigkeiten

Befragung durch den Arzt:

1. Schwangerschaftsanamnese:

   Krankheiten der Mutter, Medikamente, Blutungen, Mangelernährung, Anämie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Toxämie, Schwierigkeiten mit der Schilddrüse, Kindsbewegungen (falls heftig, wie einige Mütter hyperkinetischer Kinder berichteten), termingerecht oder Frühgeburt, weitere Schwangerschaften.

2. Geburtsanamnese:

   Dauer der Wehen, erhaltene Anästhesie, Kaiserschnitt, Gebrauch der Zange, Episiotomie, übermässige Blutung, Sauerstoff, Bluttransfusion, Oxytocin zur Weheneinleitung, fetaler Distress, Nabelschnurumschlingungen, Lage (Steiss- oder Hinterhauptslage), Zustand des Neugeborenen (Apgar-Index in den ersten 5 Minuten).

3. Neugeborenenanamnese:

   Inkubator, Saugreflex, Schreien, Allgemeinzustand, Geburtsgewicht.

4. Entwicklungsanamnese:

   Sensomotorik, soziale Interaktion, Sprache, Anpassungsfähigkeit, Entwicklung der Wahrnehmung, Körperentwicklung (Grösse, Gewicht), Pathologie (Krankheiten, Verletzungen).

5. Verhaltensanamnese:

   vgl. Diagnose S. 65

6. Familienanamnese:

   Familienstand, Geschwister, psychiatrische Probleme (Alkoholismus, Soziopathie, Hysterie), Lernprobleme bei anderen Familienmitgliedern.

7. Ganzkörperuntersuchung:

   Einschliesslich sorgfältiger neurologischer Untersuchung, einschliesslich Prüfung auf sogenannte "soft" neurologische Zeichen, die auf hyperkinetische Reaktion hinweisen:

   - gelegentliche Sprachstörungen
   - gering kontrollierter Sprachumfang
   - labiles Gleichgewicht bei geschlossenen Augen
   - Schwierigkeit, im Zehen-Hacken-Gang auf einer geraden Linie entlang zu gehen

- Zusätzliche Bewegungen beim Gehen im Zehen-Hacken-Gang auf einer geraden Linie
- Abweichung ("drift") der ausgestreckten Arme bei geschlossenen Augen
- Dysmetrie oder Schwierigkeit beim Finger-Nase-Versuch
- Dysdiadochokinese oder schwerfällige schnelle Handbewegungen
- Schwierigkeiten bei der Feinmotorik wie Knöpfe auf- und zumachen, Schnürsenkelbinden, An- und Ausziehen
- Nystagmus oder unwillkürliche Augenbewegungen
- Schwierigkeiten, mit dem Blick zu folgen
- Unvermögen, schnell mit allen vier Fingern derselben Hand richtig den Daumen zu berühren
- Tremor
- Zusätzliche choreiforme Bewegungen
- Überstreckung der Arme im Ellenbogen beim Auf-den-Zehenspitzen-Gehen
- Synkinesien oder spiegelbildliche Bewegungen der Gegenseite, wenn eine Körperseite getestet wird
- Ungleiche Rechts-Links Dominanz von Augen, Hand und Beinen
- Directional confusion
- Stereognose oder die Unfähigkeit, Gegenstände, die auf die hohle Hand gesetzt werden, mit geschlossenen Augen zu erkennen
- Graphästhesie oder die Unfähigkeit, Buchstaben oder Zahlen, die auf die hohle Hand oder auf die Haut geschrieben werden, mit geschlossenen Augen zu erkennen
- Simultagnosie oder die Unfähigkeit, zwei Berührungsstimuli, die gleichzeitig an verschiedenen Körperteilen gesetzt werden, zu differenzieren
- Hyperreflexie
- gelegentlich einseitiger Babinski
- leichter nichtanhaltender Klonus
- Zeichenschwierigkeiten: die Unfähigkeit, innerhalb paralleler Linien zu bleiben oder sie zu kopieren; entstellt oder dreht kopierte geometrische Formen wie beim Bender-Gestalt-Test
- Konstruktive Apraxie oder die Unfähigkeit, block designs zu kopieren

Pathognomonisch ist nicht ein einziges Zeichen, sondern das Vorkommen von wenigstens 4 oder 5 ist signifikant.

8. Labortests:

   Routine Blut- und Urinuntersuchungen; Röntgenaufnahme des Schädels, wenn Trauma oder intrakranielle raumfordernde Prozesse vermutet werden, EEG.

   Das EEG benötigt in gewissen Zeitabständen Nachuntersuchungen, und es kann wertvoll sein, besonders zum Ausschluss von Anfallsleiden, die spezifischer Behandlung bedürfen. Es kann fokale Reizausbreitungen zeigen, die für subdurale oder raumfordernde Prozesse charakteristisch sind.
   Es kann "unspezifisch anomal" sein wie bei 10-30% "normaler" Grundschüler und bei 30-80% hyperkinetischer Kinder. Die grosse Spanne dieser Prozentangaben spiegelt die noch kontroverse Meinung über die Spezifität des EEG bei Hyperkinesie wider.
   Alleiniges Vertrauen auf das EEG bei der Diagnose ist ein Kunstfehler. Zur Vervollständigung einer gründlichen medizinischen Untersuchung sollte ein EEG gemacht werden.
   Sollten jedoch finanzielle Gründe eine EEG-Aufzeichnung verhindern, so sollte jedoch die Behandlung nicht verzögert werden. Stimulantien verändern das EEG nicht, so dass die Aufzeichnung später nachgeholt werden kann.

9. Die Beurteilung des Sprachvermögens

   ist indiziert, um festzustellen, welche Art Sprachtherapie helfen könnte. Je früher damit begonnen wird, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich fixierte Muster schlechter Artikulation mit allen resultierenden Folgen wie geneckt zu werden, Spottnamen, Frustration und Zurückweisungen bilden.

10. Psychologische Untersuchung:

    Sie sollte von Psychologen, die im Umgang mit Kindern bewandert sind, durchgeführt werden. WISC, Rorschach, Bender-Gestalt, Figuren zeichnen oder der black design-Test können Zeichen geringer psychischer Krankheiten enthüllen.
    Visuell motorische, audiovisuelle Wahrnehmungsstörungen sollten sorgfältig dokumentiert werden, mit spezifischen Abhilfe-Empfehlungen für die Lehrer. Schulpsychologen besitzen gewöhnlich

solche Sachkenntnis. Wo diese Hilfe durch die Schule nicht verfügbar ist, sollte gute Psychometrie betrieben werden, da sie zum klareren Verstehen der Lernschwierigkeiten des Kindes von unschätzbarem Wert ist.

II.2.2 Befund

II.2.2.1 Klinischer Befund

Bei der Befunderhebung bei Verdacht auf HKS sollte an erster Stelle eine gründliche körperliche Untersuchung von Kopf bis Fuss stehen (vgl. auch RENSHAW, D.C. 1974), die die üblichen Routine-Laboruntersuchungen mit einschliesst. Ergeben sich Hinweise für irgendwelche Organerkrankungen oder Funktionsstörungen, so sind entsprechende spezielle Untersuchungen, z.B. zum Ausschluss von Anämie, Allergie, Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion, Leber- und Nierenerkrankungen, Glukoseverwertungsstörungen etc. indiziert (GREENE, C.A. et al. 1979). Nach LIPTON, M.A. et al. (1979) kommt Hyperaktivität z.B. vor bei Hyperthyreoidismus, Hypoglykämie, Allergie und Pb-Vergiftung.
Entsprechende Erkrankungen sind einer kausalen Therapie zuzuführen.

Erhärtet sich der Verdacht auf Vorliegen von HKS, so erfordert dies eine gründliche neurologische (vgl. RENSHAW, D.C. 1974, S.48 , Punkte 7 u.8) und gegebenenfalls psychiatrische Untersuchung, eine Beurteilung des kindlichen Verhaltens und möglicherweise der kindlichen Motilität. SMITH, D.W.(1980) nennt als ergänzende Untersuchungen verschiedene psychologische Tests, eine schulpsychologische Untersuchung und die Beobachtung des Kindes im Unterricht.

Aufgrund der unter den Punkten II.4 und II.5 diskutierten möglicherweise vorhandenen Stoffwechselveränderungen bei HKS käme zusätzlich die Bestimmung der entsprechenden Parameter in Plasma, Urin und Liquor in Betracht. Also z.B. von DA, HVA, DA-β-Hydroxylase, NE, VMA, MHPG, Normetanephrin, Epinephrin, Metanephrin, Trp, Serotonin, 5-HIAA, Trp-5-Hydroxylase in den verschiedenen Kompartimenten.
Doch wie unter II.5 (S.107) ausführlich dargestellt, ergaben sich dabei zum Teil recht widersprüchliche Ergebnisse, so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein möglicher aussagekräftiger Parameter noch aussteht.

II.2.2.2 Beurteilungskriterien für kindliches Verhalten und kindliche Motilität

Die Beurteilung des kindlichen Verhaltens erfolgt üblicherweise mit Rating Scales. In der Literatur sind zahlreiche derartige Fragebögen mitgeteilt worden, sie unterscheiden sich in Umfang und Beurteilern, überwiegend sind dies Eltern und Lehrer.
Die beim Kind jeweils beobachteten Stärkegrade einer Aktivität oder Verhaltensweise werden üblicherweise anhand einer willkürlich eingeteilten 4-stufigen Skala von 0 - 3 bewertet. Anschliessend wird die Summe der vergebenen Schweregrade aufaddiert. Bis zu einem Grenzwert gilt das Verhalten als "normal", weitere mehr oder weniger willkürlich festgelegte Grenzwerte werden für Verdacht auf HKS bzw. für Vorliegen von HKS angegeben.

Ebensowenig wie es bisher eine verbindliche Definition von HKS gibt, fehlt es also bisher an standardisierten Untersuchungsbedingungen. Diese sollten umfassen:

1. standardisierten Fragebogen
2. Spezifikationen bezüglich Befragungszeitpunkt, -umgebung und -situation.
3. Spezifikationen des Beurteilers, z.B. ob Eltern, Lehrer oder Psychologe, Alter, Geschlecht, soziales und psychologisches Umfeld, Stimmungslage, Gesundheitszustand, Dauer der Kontakte zum Kind
4. Festlegen von Normalbereichen unter den oben definierten Bedingungen. Eine Trennung nach Jungen und Mädchen sowie in verschiedene Altersklassen erscheint sinnvoll.

Nur unter den angeführten Voraussetzungen ist es möglich, Ergebnisse verschiedener Autoren zu vergleichen, Aussagen über die Häufigkeit entsprechender Verhaltensstörungen zu machen, Bezüge zu möglicherweise auslösenden Faktoren

herzustellen und schliesslich kausale Massnahmen zu ergreifen.
Über Ansätze zur Gewinnung normativer Daten bei Verwendung von CONNERS Teacher Rating Scale vgl. TRITES, R.L. (1979b).

Im folgenden sind einige häufig in der Literatur zitierten Fragebögen wiedergegeben und, soweit vermerkt, die bisher üblichen Bewertungskriterien angegeben:

Im Jahre 1969 veröffentlichte CONNERS einen 39-Punkte umfassenden Fragebogen für Lehrer (CONNERS, C.K.1969), die CONNERS 39-item Teacher Rating Scale, die auf dem ursprünglichen Fragebogen von EISENBERG aufbaut (zit. in CONNERS, C.K. 1973a). In den Folgejahren wurden einige Punkte verändert (vgl. WERRY, J.S. et al. 1975c u. 1976d).
Die 39 items der Teacher Rating Scale wurden von CONNERS selbst, sowie von SPRAGUE (1974 zit. in ROSS, D.M. et al. 1976), ROSS, D.M. et al. (1976) und WERRY, J.S. et al. (1976d) zu verschiedenen Faktoren bzw. Bereichen zusammengefasst. Die ursprünglich von CONNERS vorgenommene Einteilung ist im folgenden wiedergegeben (KUPIETZ, S. et al. 1972), wobei die erwähnten späteren Änderungen einiger items (vgl. WERRY, J.S. et al. 1975c u. 1976d) in Klammern angegeben sind (Tab. 5).

Tabelle 5:

CONNERS 39-item Teacher Rating Scale - mit Zuordnung der einzelnen items zu den 5 Faktoren und mit den später abgeänderten items in Klammern

(nach KUPIETZ, S. et al. 1972 u. WERRY, J.S.et al.1975c u.1976d)

Factor I Aggressivity

12 Sullen or sulky
13 Selfish (cries)
14 Disturbs other children (vgl. auch Factor IV)
15 Quarrelsome
16 "Tattles" (mood changes quickly)
17 Acts "smart"
18 Destructive
19 Steals
20 Lies
21 Temper outbursts (temper outbursts (explosive and unpredictable behavior))
25 No sense of fair play
29 Teases other children or interferes with their activities (vgl. auch Factor IV)
30 Submissive (vgl. auch Factor III)
31 Defiant
32 Impudent
36 Stubborn
38 Uncooperative

Factor II Inattentiveness

4 Coordination poor
7 Inattentive (inattentive, distractible)
8 Difficulty in concentration (fails to finish things he/she starts, short attention span)
11 Daydreams
24 Appears easilyled
26 Appears to lack leadership

Factor III Anxiety

3 Falls apart under stress of examination (demands must be met immediately - gets frustrated)
9 Oversensitive
10 Overly serious or sad
30 Submissive (vgl. auch Factor I)
33 Shy
34 Fearful
37 Overly anxious to please (vgl. auch Factor IV)
39 Attendance problem

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Factor IV Hyperactivity

1 Sits fiddling with small objects (fidgeting)
2 Hums and makes other odd noises
5 Restless or overactive
6 Excitable
14 Disturbs other children (vgl. auch Faktor I)
29 Teases other children or interferes with their activities (vgl. auch Factor I)
35 Excessive demands for teacher's attention
37 Overly anxious to please (vgl. auch Factor III)

Factor V Sociability

22 Isolates himself from other children
23 Appears to be unaccepted by group
27 Does not get along with opposite sex
28 Does not get along with same sex

Im Jahre 197o entwickelte CONNERS ausserdem einen 93-item Parent Questionnaire (ROSS, D.M. et al. 1976)

Zur Diagnostik des HKS wird heute überwiegend der auf 10 items reduzierte Teacher Questionnaire von CONNERS verwendet, der mit dem CONNERS Abbreviated Parent Questionnaire identisch ist (SPRAGUE, R.L. et al. 1973; WERRY, J.S. et al. 1975c; ROSS, D.M. et al. 1976; SAFER, D.J. et al. 1976; ABRAMS, B. et al. 1978). Im folgenden sind ein entsprechender Abbreviated Teacher Questionnaire von CONNERS (Tab. 6) sowie die deutsche Übersetzung von EICHLSEDER, W. (1977a) wiedergegeben (Tab. 7).
Die 10 items entstammen den Faktoren I (Aggressivity), II (Inattentiveness), III (Anxiety) und vor allem IV (Hyperactivity) der 39-item Rating Scale (vgl. Tab. 5).

SPRAGUE (1974 zit. in ROSS, D.M. et al. 1976) fand eine ausreichende Korrelation zwischen abgekürztem und komplettem

Fragebogen bezüglich der Identifizierung von HKS.

CONNERS Abbreviated Teacher (oder Parent) Rating Scale lässt eine Zuteilung von maximal 30 Punkten zu; üblicherweise nehmen viele Autoren für research und screening Zwecke bei 15 Punkten oder mehr HKS an (DYCKMAN, R.A. et al. 1979; LONEY, J. 198o).

Tabelle 6:
CONNERS abgekürzter Fragebogen für Lehrer
(nach SPRAGUE, R.L. et al. 1973)

CONNERS' ABBREVIATED TEACHER RATING SCALE

Child's Name _____

TEACHER'S OBSERVATIONS

Information obtained _____ By _____
Month Day Year

Observation	Degree of Activity: Not at all 0	Just a little 1	Pretty much 2	Very much 3
1. Restless or overactive				
2. Excitable, impulsive				
3. Disturbs other children				
4. Fails to finish things he starts, short attention span				
5. Constantly fidgeting				
6. Inattentive, easily distracted				
7. Demands must be met immediately – easily frustrated				
8. Cries often and easily				
9. Mood changes quickly and drastically				
10. Temper outbursts, explosive and unpredictable behavior				

OTHER OBSERVATIONS OF TEACHER (Use reverse side if more space is required.)

_____

_____

Tabelle 7:

CONNERS abgekürzter Fragebogen

(nach EICHLSEDER, W. 1977a)

Bewertungskala nach *Conners*
Die Stärkegrade der einzelnen Verhaltensweisen werden addiert. Eine Summe von 15 oder mehr wird als Grenzwert und als Diagnostikum hyperkinetischer Kinder weitgehend akzeptiert

Beobachtung	Stärkegrad der Aktivität überhaupt nicht = 0	ein wenig = 1	ziemlich viel = 2	sehr viel = 3
1. rastlos, dauernd in Bewegung				
2. reizbar, impulsiv				
3. stört andere Kinder				
4. kurze Aufmerksamkeitsspanne, beginnt Vieles und führt es nicht zu Ende				
5. zappelt dauernd				
6. unaufmerksam, leicht abzulenken				
7. kann nicht warten, rasch enttäuscht				
8. weint schnell				
9. Stimmung wechselt schnell und drastisch				
10. neigt zu Wutausbrüchen, explosiv, unberechenbar				

Geringe Modifikationen von CONNERS Abbreviated Teacher Questionnaire finden sich bei PAGE, J.G. et al. (1974a).

BACHMANN, P. (1976) wählte aus der ursprünglichen CONNERS'schen 39-item Rating scale 17 Punkte aus.

FITZSIMON, M. et al. (1978) erweiterten den CONNER'schen 10-item Fragebogen um 10 Punkte, vorwiegend aus dem Bereich der Schlafgewohnheiten; während SAFER, D.J. et al. (1976) ihn um 14 Punkte aus dem 93-item Fragebogen von CONNERS für Eltern erweiterten.

WERRY, J.S. et al. (1975c) zitierten schliesslich 41 Punkte; diese Version wurde vom National Institute of Mental Health Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) übernommen.

Neben den verschiedenen Fragebögen von CONNERS dürfte die WERRY-WEISS-PETERS Activity Scale noch eine weite Verbreitung haben; sie ist deshalb im folgenden wiedergegeben (Tab.8) (zit. in ROSS, D.M. et al. 1976; SAFER, D.J. et al. 1976). Sie wird hauptsächlich zur Abschätzung der Hyperaktivität durch die Eltern angewandt.

Tabelle 8:
WERRY-WEISS-PETERS Activity Scale
(nach ROSS, D.M. et al. 1976; SAFER, D.J. et al. 1976)

	No	Some	Much
During meals			
Up and down at table	–	–	–
Interrupts without regard	–	–	–
Wriggling	–	–	–
Fiddles with things	–	–	–
Talks excessively	–	–	–
Television			
Gets up and down during program	–	–	–
Wriggles	–	–	–
Manipulates objects or body	–	–	–
Talks incessantly	–	–	–
Interrupts	–	–	–
Doing homework			
Gets up and down	–	–	–
Wriggles	–	–	–
Manipulates objects or body	–	–	–
Talks incessantly	–	–	–
Requires adult supervision or attendance	–	–	–
Play			
Inability for quiet play	–	–	–
Constantly changing activity	–	–	–
Seeks parental attention	–	–	–
Talks excessively	–	–	–
Disrupts other's play	–	–	–
Sleep			
Difficulty settling down for sleep	–	–	–
Inadequate amount of sleep	–	–	–
Restless during sleep	–	–	–
Behavior away from home (except at school)			
Restlessness during travel	–	–	–
Restlessness during shopping (includes touching everything)	–	–	–
Restlessness during church/movies	–	–	–
Restlessness while visiting friends, relatives, etc.	–	–	–
School behavior			
Up and down	–	–	–
Fidgets, wriggles, touches	–	–	–
Interrupts teacher or other children excessively	–	–	–
Constantly seeks teacher's attention	–	–	–
Subtotal score	X 0	X 1	X 2

Die untersuchten Merkmale sollten dabei schon eine gewisse Zeit, z.B. ein Jahr, bei den Kindern bestehen.

Auch die Diagnose nach dem Diagnostic and Statistical Manual (DSM III) der American Psychiatric Association (zit. in GITTELMAN-KLEIN, R. et al. 1978 bzw. in WEISS, G. et al. 1979) stützt sich im wesentlichen auf Symptome:

"Diagnostic criteria for Attention Deficit Disorder with Hyperactivity

A. Excessive general hyperactivity or motor restlessness for age is a prominent feature of the current clinical picture. In preschool and early school years, there may be haphazard, impulsive running, climbing, or crawling. During middle childhood or adolescence, inability to sit still, up and down activity, and fidgeting are characteristic. The activity differs from the norm for age both in quality and quantity.

B. Difficulty sustaining attention such as an inability to complete tasks initiated, a disorganized approach to tasks. Frequent "forgetting" of demands made, or tasks assigned, a worsening of attentional processes in unstructured situations or when demands are made for independent, unsupervised performance.

C. Impulsive behavior as manifested by at least two of the following:
   (1) Sloppy work in spite of reasonable efforts to perform adequately.
   (2) Frequent calling out of turn or making inappropriate sounds in class.
   (3) Frequent interruption of, or intrusion into, other children's activities or conversations.
   (4) Difficulty waiting for one's turn in games, or in group situations.
   (5) Poor frustration tolerance.
   (6) Fighting with children in a fashion indicating low frustration tolerance rather than sadistic or mean calculated intention.

D. Duration of at least one year."

Die Mehrzahl der als charakteristisch für HKS diskutierten Symptome werden von der ursprünglichen 39-item CONNERS Teacher Rating Scale bzw. von CONNERS 10-item Abbreviated Teacher Rating Scale erfasst. Dies wird z.B. deutlich, wenn man die vorstehenden diagnostischen Kriterien des DSM III oder die folgende Tabelle nach LEVINE, M.D. et al. (1980)(vgl. Tabelle 9 , S. 61) bzw. die von SAFER, D.J. et al. (1976) zitierten Ergebnisse zweier früherer Studien

(vgl. Tabelle 10 , S. 62) mit den CONNERS'schen rating scales vergleicht. Die Erfassung stark ausgeprägter Sym - ptome dürfte besonders dann keine Schwierigkeiten bereiten, wenn sie gehäuft in mehreren items des Fragebogens auftreten. Andererseits sind unklare und zum Teil sich widersprechende Ergebnisse dann zu vermuten, wenn die Störung nicht sehr ausgeprägt ist, und zudem nur wenige items umfasst.

Die zu Beginn des Kapitels erhobene Forderung nach optimaler Standardisierung wird hierdurch nachdrücklich unterstützt.

Tabelle 9:
Eingangskriterien, die frühere Studien zum HKS verwendeten (nach LEVINE, M.D. et al. 1980)

Admission Criteria Used in Recent Studies of Hyperactivity

Study	Symptoms Emphasized	Other Diagnostic Criteria
Bugental et al (1977)	Group 1: "Behavior or attention problems"; already receiving methylphenidate Group 2: Rated high on hyperactivity dimension of Conners' Teacher Rating Scale	Group 1: No information given about diagnostic criteria Group 2: No data for scores on Teacher Rating Scale; 4 of 32 children had severe learning problems
Coleman (1971)	Increased activity, low frustration tolerance, impulsivity, short attention span with easy distractibility, difficulty in large groups	No information regarding specific admission criteria or sources of data for described behaviors; no school data
Conners et al (1972)	Severe overactivity, short attention span, distractibility, poor frustration tolerance, disruptive behavior, failure to progress at school at rate expected on basis of potential	Intelligence quotient ≥ 80, also to have one or more of 7 listed indicators of minimal brain dysfunction, parent and teacher report, clinical evaluation
Greenberg et al (1972)	Hyperactivity, impulsivity, poor attention span, poor academic performance	Diagnosis already made by referral agencies and confirmed by authors; criteria not mentioned
Greenhill et al (1977)	Hyperactivity, aggressiveness, poor attention span, neurological soft-signs, antisocial behavior	Parent report and Conners' Parent Questionnaire; no school data
Harvey and Marsh (1976)	"Well above average" levels of activity, short attention span in learning tasks, distractibility, lack of impulse control, impaired social relationships	Normal intelligence; no school data; criteria not mentioned
Rapoport et al (1974)	Persistent distractibility or motor restlessness and impulsivity	Diagnosis made by referral sources, no school data. Intelligence quotient ≥ 80, middle class
Satterfield et al (1972)	Hyperactivity and distractibility plus at least 6 of 28 symptoms "found to be characteristic of the syndrome"	Criteria of Stewart et al: males only. Intelligence quotient ≥ 80, no school data
Schain and Reynard (1975)	Short attention span, restlessness, distractibility, impulsivity	Symptoms noted by referral sources, criteria not mentioned; no school data
Stewart et al (1966)	Overactivity, short attention span	Symptoms described by mother; no school data

Tabelle 10:

Prozentuale Verteilung verschiedener Verhaltensweisen bei hyperaktiven (HA) und nichthyperaktiven Kindern
(nach STEWART 1966 zit. in SAFER, D.J. et al. 1976 und SATTERFIELD 1972 zit. in SAFER, D.J. et al. 1976)

Data from Satterfield[a] et al. (1972)			Data from Stewart et al. (1966)		
Behavior	7.8 years[b] control (n = 14)	7.8 years[b] HA (n = 14)	Behavior	6.7 years[b] control (n = 33)	7.6 years[b] HA (n = 37
Unusually active	14	86	Overactive	33	100
Unable to sit through school period	21	86	Can't sit still	8	81
Rocks, jiggles legs	14	86	Fidgets	30	84
Dances, wiggles hands	14	86	Leaves class without permission	0	35
Leaves doctor's office	14	64	Can't accept correction	0	35
Unable to take correction	0	86	Temper tantrums	0	51
Temper tantrums	7	71	Fights	3	59
Fights with peers	7	93	Defiant	0	49
Defiant	14	71	Doesn't complete project	0	84
Does not complete projects	7	71	Doesn't stay with games	3	78
Unable to follow directions	7	79	Doesn't listen to whole story	0	49
Difficult to get to bed	7	79	Moves from one activity to another in class	6	46
Hard to get to to sleep	7	71	Doesn't follow directions	3	62
Wakes early	7	71	Hard to get to bed	3	49
Poor relationship with peers	0	71	Unpopular with peers	0	46
			Talks too much	20	68
			Wears out toys, furniture, etc.	8	68
			Gets into things	11	54
			Unpredictable	3	59
			Destructive	0	41
			Unresponsive to discipline	0	57
			Lies	3	43

[a] Matched for I.Q. (mean for both groups was about 110).

[b] Mean age.

Weitere Bewertungsvorschläge finden sich bei ROSS, D.M. et al. 1976, nämlich das Rating System von BELL, WALDROP und WELLER sowie eine sechs Merkmale umfassende Skala von DAVIDS': DAVIDS' Rating Scale for Hyperkinesis (vgl. auch DAVIDS, A. 1971).
Weitere Listen finden sich
bei ARNOLD, L.E. et al. (1974b) (81-item Child's Behavior Checklist for Parents), bei GROSS, M.D. et al. (1974), bei RENSHAW, D.C. (1974) und bei SAFER, D.J. et al. (1976).

Bezüglich der Vergleichbarkeit einzelner Testsysteme und deren Aussagekraft sei auf die Arbeiten von RAPOPORT, J.L. et al. (1975); COPELAND, A.P. et al. (1978); DENCKLA, M.B. et al. (1978); LONEY, J. et al. (1978a); ZUKOW, P.G. et al. (1978) und ZENTALL, S.S. et al. (1979) verwiesen.

An Versuchen zur Entwicklung geeigneter Messeinrichtungen zur Erfassung der Motilität von Kindern fehlt es nicht (vgl. z.B. SERGEANT, J.A. et al.1979).
Im Prinzip wurden die gleichen Messprinzipien eingesetzt wie zur Erfassung der Motilität (Lokomotorik) von Versuchstieren (vgl. III.1.2, S. 250).

Mit Hilfe von Actometern, die z.B. am Hand- oder Fussgelenk befestigt sind (Timex Motion Recorder, vgl. BARKLEY, R.A. et al. 1979), konnte die Wirkung von Stimulantien bei hyperaktiven Kindern nachgewiesen werden; Therapieeffekte liessen sich weiterhin mit Hilfe von "stabilimetric chairs", "grid-marked floors", Ultraschall-Generatoren und durch Auswertung von Filmaufnahmen objektivieren.
Weitere Hinweise für Motilitätsmessungen bei Kindern finden sich bei BAXLEY, G.B. et al. (1976); BRATTEBY, L.-E. et al. (1976); ROSS, D.M. et al. (1976); SILBERGELD, E.K. (1977); SIMPSON, R.L. (1977) und CANTWELL, D.P.et al.(1978).

Hinsichtlich der Diagnose von Hyperaktivität durch verschiedene Messeinrichtungen kommt BOWERS, A.J. (1978) jedoch zu dem wenig ermutigenden Schluss, "it is unfortunate then, that the results of the most direct measures of activity level are the most susceptible to contamination by the measuring devices themselves."

II.3 Diagnose und Differentialdiagnose des HKS

Die Auswertung von 37 Übersichtsarbeiten zur Problematik HKS ergab, dass entweder überhaupt keine Angaben zur Diagnosefindung gemacht wurden, oder die Diagnose wurde auf eine gewisse Anzahl von Symptomen gestützt, die durch Anamnese oder Befund gewonnen wurden, wobei sicher eine Überbewertung von Anamnese bzw. Fremdanamnese erfolgt, da nach SLEATOR, E.K. et al. (1981) nur 20% der potentiell hyperaktiven Kinder dieses Verhalten auch während des Arztbesuches zeigen. Es gibt aber keinerlei Übereinstimmung,welche und wie viele Symptome vorhanden sein müssen. Neben gründlicher Anamneseerhebung (mit Schwangerschafts- und Geburtsanamnese) und Befund wurden ergänzend einzelne der folgenden Tests bzw. Messungen genannt: EEG, neurologische Untersuchung, verschiedene psychologische Tests, Rating Scales, apparative Messung der körperlichen Aktivität, ex-juvantibus-Diagnose, retrospektive Anamnese auf mögliche Risikofaktoren, neurodevelopmental Untersuchung, die Erstellung eines neurobehavioral profile und Einsatz des Computers

(CHESS, S. 196o; KNOBEL 1962 in MARTIN, D.M. 1967; STEWART, M.A. 197oa; CARTER, S. et al. 1972; CHARLTON, M.H. 1972; HOWELL, M.C. et al. 1972; SCHMIDT, M.H. 1973; GROSS, M.D. et al. 1974 u. 1975; RENSHAW, D.C. 1974; KIND,C.R.1975; WENDER,P.H. 1975b; BACHMANN, P. 1976; BAXLEY,G.B. et al.1976; ICGH 1976; ROSS, D.M. et al. 1976; SAFER, D.J. et al. 1976; FRIEND, J.C.M. 1977a; WELNER, Z. et al. 1977; CODD, J.A. 1978; FORD, W. 1978; QUINN, P.O. 1978; SANDBERG, S.T. et al. 1978; CANTWELL, D.P. 1979; KLØVE, H. et al. 1979; NELSON 1979; SWIDLER, H.J. et al. 1979; VARGA, J.1979; WEISS, G. et al. 1979; CAREY, W.B. et al. 198o; DICKERSON, J.W.T. et al. 198o; HARBAUER, H. 198o; HARE, W.A. et al. 198o; LEVINE, M.D. et al. 198o; LONEY, J. 198o; O'LEARY, K.D. 198o; ROBERTS, B. 198o).

Die National Institute of Mental Health working group (zit. in CONNERS, C.K. 198ob) sprach 1973 in diesem Zusammenhang von 'necessary and sufficient symptoms, symptoms commonly associated but not sufficient for diagnosis und disqualifiers' .

Bei Vorliegen eines HKS erreicht der Intelligenzquotient üblicherweise ein hohes Niveau und steht im krassen Widerspruch zu schlechten schulischen Leistungen.

Pathologisch einzuordnende Veränderungen im EEG (mehr slow wave activity, höhere Amplituden im Ruhe-EEG, weiter auseinander liegende Amplituden, geringere α-Schwächung während des Erlernens einer neuen Aufgabe, paroxysmale und fokale Dysrhythmien) sind nicht obligat, finden sich aber bei ca. 40% der HKS-Patienten (WERRY, J.S. et al. 1964; SCHMIDT, M.H. 1973; GROSS, M.D. et al. 1974; CANTWELL, D.P. 1975a; BACHMANN, P. 1976; CORSON, S.A. et al. 1976; DUBEY, D.R. 1976; SAFER, D.J. et al. 1976; FRIEND, J.C.M. 1977a; HARE, W.A. et al. 198o).
Nach SAFER, D.J. et al. (1976) wurden ähnliche EEG-Veränderungen aber auch bei 15-20% nichthyperaktiver Kinder beobachtet. HARE, W.A. et al. (198o) meinten, dass das EEG eines hyperaktiven Kindes dem eines viel jüngeren nichthyperaktiven entspricht.
Die erhöhte Anzahl von slow waves im EEG ist jedoch nach NELSON (1979) von zweifelhafter Signifikanz und auch SATTERFIELD, J.H. et al. (1974a), FRIEND, J.C.M. (1977a) und das DSM III (zit. in GITTELMAN-KLEIN, R. et al. 1978) sprachen von den unspezifischen EEG-Veränderungen bei HKS.

Nach HERTL, M. (1977) sollen sich im Echoenzephalogramm hyperaktiver Kinder gelegentlich leicht verbreiterte Seitenventrikel finden.

Nach SAFER, D.J. et al. (1976) sollen soft neurological signs (gestörte feinmotorische Koordination, motorische Impersistenz, choreiforme Bewegungen, geringe räumliche Orientierung, Synkinesien, Stereognose, Graphästhesie, Dyslexie, Diadochokinese, fraglicher Babinski und fraglicher Nystagmus) deutliche Kriterien für die HKS-Diagnose sein, da 33-50% der hyperaktiven Kinder einige dieser Merkmale zeigen.

Hierauf weisen auch CANTWELL, D.P. et al. (1975a u. 1978), BACHMANN, P. (1976), ROSS, D.M. et al. (1976), FRIEND, J.C.M. (1977a), QUINN, P.O. (1978), NELSON (1979), DSM III zit. in WEISS, G. et al. (1979) und HARE, W.A. et al. (1980) hin.

In diesem Zusammenhang seien weiterhin SHAPIRA, Y.A. et al. (1980) genannt, die zentral-motorische Dysfunktionen des okulomotorischen Systems beschrieben haben.

Auf das gehäufte Vorkommen kleinerer körperlicher Anomalien (minor physical anomalies) bei HKS haben WALDROP, M.F. et al. (1971 u. 1978) zuerst hingewisen. Diese Anomalien betreffen den Schädel (vergrösserter Umfang, mehr als ein Haarquirrl, feines Haar), die Augen (Epikanthus, Hypertelorismus), die Ohren (tiefsitzend, angewachsene Läppchen, asymmetrisch, missgebildet), den Mund (Steilgaumen, gefurchte Zunge), die Hände (Kamptodaktylie, Vierfingerfurche) und die Füsse (3. Zeh länger als der 2., partielle Syndaktylie, Lücke zwischen 1. und 2. Zeh: sog. Sandalenlücke). Bestätigt wurden diese Beobachtungen unter anderem von QUINN, P.O. et al. (1974 u. 1978), RAPOPORT (1974 zit. in FERGUSON, H.B. et al. 1979), CANTWELL, D.P. (1975a u. 1979), ROSS, D.M. et al. (1976), LERER, R.J. (1977); NELSON (1979) und RAPOPORT, J.L. et al. (1979), wobei ein Korrelationskoeffizient von 0,28 zwischen dem Grad der Hyperaktivität und der Zahl der Anomalien nachgewiesen werden konnte. FIRESTONE, P. et al. (1976) konnten dagegen keine signifikante Korrelation nachweisen.

Obwohl ein genetischer Faktor als Ursache des HKS mit diskutiert wird (vgl. II.4, S. 71), fand WARREN (1971 zit. in CANTWELL, D.P. 1976) in der einzigen bekannten Studie, die die Chromosomen hyperkinetischer Kinder untersuchte, weder aneuploide Geschlechtschromosomen noch andere Chromosomen-Aberrationen.

Es wird allgemein angenommen, dass der Grad der Galvanic skin response (GSR) den arousal level des ZNS widerspiegelt. Ein hoher Hautwiderstand (= geringe Hautleitfähigkeit) wird mit niedrigem ZNS arousal in Verbindung gebracht. Hyperkinetische Kinder haben eine geringere Leitfähigkeit der Haut und zeigen als Antwort auf experimentelle Stimuli geringere Veränderungen des Hautwiderstandes als normale nichthyperaktive Kinder (SATTERFIELD, J.H. et al. 1971; KLØVE, H. et al. 1979; HARE, W.A. et al. 1980).

Die Amplituden der sensory-evoked corticalen Potentiale, die sich aufzeichnen lassen, wenn oberflächliche Elektroden auf den Hinterkopf plaziert werden, sollen zunehmen, wenn die Höhe des allgemeinen corticalen arousals abnimmt. Bei hyperkinetischen Kindern über 7 Jahre sind die Amplituden der sensory-evoked cortical Potentiale grösser, und die Potentiale sind von kürzerer Latenz als bei normalen Kontrollkindern (vgl. z.B. HARE, W.A. et al. 1980).

Es gibt keine Laborparameter, die die Diagnose HKS beweisen (vgl. II.5, S. 107 und NELSON 1979).

Eine ex-juvantibus-Diagnose, also die Bestätigung des Vorliegens von HKS durch Therapieerfolge mit Psychostimulantien (vgl. z.B. KIND, C.R. 1975; RAPOPORT, J.L.et al.1980) ist strikt abzulehnen, da mit einem hohen Anteil an Placeboeffekten zu rechnen ist (vgl. I Einleitung) und da vor allem ohne strenge Indikation das Risiko von Nebenwirkungen nicht zu verantworten ist.

Abschliessend seien die klinischen Beobachtungen erwähnt, die nahelegen, dass Kinder, die in den USA als hyperkinetisch diagnostiziert wurden, in Grossbritannien als Kinder mit conduct disorder gelten (BAX, M. 1978; SANDBERG, S.T. et al. 1978).

Differentialdiagnostisch müssen, besonders im Hinblick auf eine möglichst kausale Therapie, die nachfolgenden Zustände bzw. Erkrankungen, die ebenfalls mit Hyperaktivität einhergehen können, vom HKS abgegrenzt werden (CHESS, S. 196o; SCHMIDT, M.H. 1973; RENSHAW, D.C. 1974; KIND, C.R. 1975; STEPHENSON, P.S. 1975; ICGH 1976 ; ROSS, D.M. et al. 1976; FRIEND, J.C.M. 1977a; QUINN, P.O. 1978; LIPTON, M.A. et al. 1979 ; NELSON 1979; LÖWNAU, H.W. 198o; OSBORNE, G.L. et al. 198o) (vgl. auch II.1.1 , S. 9):

1) Mentale Retardierung

   Verschiedene Schweregrade

2) Psychologische Störungen und psychiatrische Erkrankungen

   Hospitalismus (Deprivation)
   Frustration
   das 'Nichtsozialisierte Kind'
   Persönlichkeitsstörungen
   Angstzustände - Phobien
   Depressionen
   Reaktive und neurotische Verhaltensstörungen
   Autismus - kindliche Schizophrenie
   Psychosen
   Generalisierter Tic

3) Neurologische Krankheitsbilder

   Akute Enzephalitis und postenzephalitisches Syndrom
   Posttraumatisches organisches Hirnsyndrom
   Progressive Demenz
   Extrapyramidale Störungen,
     z.B. Chorea minor
   Epilepsie, insbesondere 'Petit mal' Epilepsie

4) Einschränkungen der Sinneswahrnehmung

   Hörstörungen - Taubheit
   Blindheit

5) Interne Erkrankungen und Symptome

   Hyperthyreoidismus
   Thyreotoxikose
   Hypoglykämische Zustände

6) Toxine und Pharmaka

Blei-Vergiftung
Chronische Phenobarbital-Einnahme
Alkoholembryopathie

7) Allergien

z.B. gegen Nahrungsmittel(komponenten)

8) Ernährungsstörungen

'no-breakfast syndrome'

9) Normale altersbedingte und konstitutionelle Eigenheiten

II.4 Mögliche Ursachen des HKS

Als Ursache für das Auftreten des HKS bei Kindern wird in der Literatur eine Vielzahl von Faktoren diskutiert, wobei wiederum zu berücksichtigen ist, dass von keiner einheitlichen Definition des HKS ausgegangen wurde. Zwangsläufig müssen subjektive Eindrücke auch hinsichtlich der Angabe von Ursachen angenommen werden.
Dennoch besteht in der Literatur Übereinstimmung darüber, dass es sich bei HKS nicht um ein monokausales, sondern um ein multifaktorielles Syndrom handelt. Entsprechend können im Einzelfall die unterschiedlichsten Faktoren in den Vordergrund treten.

In der folgenden Übersicht (Tab. 11) wurden die in der Literatur zitierten Ursachen in die folgenden acht Gruppen eingeteilt, wobei die Reihenfolge derselben und auch die der jeweiligen Untergruppen keine Wertung darstellt:

A	Zentralnervöse Ursachen
B	Biochemische Veränderungen
C	Prä- und perinatale Schädigungen
D	Genetische Faktoren
E	Unerkannte organische Erkrankungen bzw. Folgezustände
F	Schädigungen durch die Umwelt
G	Ernährungseinflüsse
H	Psychosoziale und psychische Faktoren

Tabelle 11:

Ursachen des HKS

A Zentralnervöse Ursachen

Brain damage	MILLICHAP,J.G.et al.1968 MINDE,K.et al.1968 WENDER,P.H.et al.1971 u. 1975a u.b O'MALLEY,J.E.et al.1973 BAXLEY,G.B.et al.1976 CONRAD,P.1976 LAMBERT,N.M.et al.1976 ROSS,D.M.et al.1976 WERRY,J.S.1976b FINE,M.J.1977 FRIEND,J.C.M.1977a KELLER,W.et al.1977 LEVINE,E.M.et al.1977 FORD,W.1978 SHEKIM,W.O.et al.1978 WILLIAMS,J.I.et al.1978b AXELROD,S.et al.1979 CANTWELL,D.P.1979 LEONARD,B.E.1979 ROBBINS,T.W.et al.1979 TRITES,R.L.1979a WEISS,G.et al.1979 DICKERSON,J.W.T.et al.198o
Gegen brain damage sprechen	POND 1961 in TRITES,R.L. 1979a SCHMITT 1974 in FINE,M.J. 1977 DUBEY,D.R.1976 WENDER,P.H.1976 AXELROD,S.et al.1979 SHAFFER,D.et al.1979 ROUTH,D.K.198o
Brain dysfunction	NISSEN,G.1972 u.1974 NEY,P.G.1974 STEPHENSON,P.S.1975 BAXLEY,G.B.et al.1976 CONRAD,P.1976 CANTWELL,D.P.1979
Gegen brain dysfunction sprechen	AXELROD,S.et al.1979
Spezifische Dysfunktion im Bereich des Dienzephalons	BAXLEY,G.B.et al.1976
Dysfunktion oder Reifungsmangel des Cortex	MARTIN,D.M.1967
Störungen in den cortikalen oder subcortikalen Bahnen	BAXLEY,G.B.et al.1976

Tabelle 11 (Fortsetzung)

Störungen im central nervous system arousal	WENDER,P.H.1973 BAXLEY,G.B.et al.1976 STEINHAUSEN,H.-CH.1976 WERRY,J.1976b FRIEND,J.C.M.1977a FIRESTONE,P.et al.1978 a NELSON 1979 LEONARD,B.E.1979
Enzephalitis	MILLICHAP,J.G.et al.1968 WENDER,P.H.et al.1971 EISENBERG,L.1972 O'MALLEY,J.E.et al.1973 BAXLEY,G.B.et al.1976 FINE,M.J.1977 HECHTMAN,L.et al.1978 ROBERTS,B.198o
Allergische Reaktionen im ZNS	CONNERS,C.K.1976 in WEISS, G.et al.1979 HECHTMAN,L.et al.1978
B Biochemische Veränderungen	
Allgemeine biochemische Störungen	WENDER,P.H.1971 in O'MALLEY, J.E.et al.1973 WENDER,P.H.1973 WENDER,P.H.1975 in LEONARD, B.E.1979 BAXLEY,G.B.et al.1976 ICGH 1976 LAMBERT,N.M.et al.1976 WERRY,J.S.1976b NELSON 1979
Gegen biochemische Störungen sprechen	DUBEY,D.R.1976
Spezifische Veränderungen im DA-Stoffwechsel im ZNS	WENDER,P.H.1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976 KALAT,J.W.et al.1976 SHAYWITZ 1977 in DICKERSON, J.W.T.et al.198o SWIDLER, H.J.et al.1979 WEISS,G.et al.1979

Tabelle 11 (Fortsetzung)

Spezifische Veränderungen im NE-Stoffwechsel im ZNS	WENDER,P.H.1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976 SILVER,L.1973 in LAMBERT,N.M.et al.1976 SHEKIM 1977 in DICKERSON, J.W.T.et al.198o WEISS,G.et al.1979
Spezifische Veränderungen im Serotonin-Stoffwechsel im ZNS	WENDER,P.H.1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976
Unausgewogenheit der Neurotransmitter	JOHNSON,W.R.1978 CANTWELL,D.P.1979 DICKERSON,J.W.T.et al.198o
Mangel an Spurenelementen im ZNS	LAMBERT,N.M.et al.1976
Abnormer Glukosemetabolismus	WALKER,S.1974 LANGSETH,L.et al.1978 QUINN,P.O.1978 FERGUSON,H.B.et al.1979

C Prä- und perinatale Schädigungen

Allgemeine prä- und perinatale Schädigungen	MINDE,K.et al.1968 MINDE 1968 in TRYPHONAS, H.et al.1979a u.b WENDER,P.H.et al.1971 u.1975b SCHMIDT,M.H.1973 CONRAD,P.1976 IFTEPF1976 LAMBERT,N.M.et al.1976 ROSS,D.M.et al.1976 FIRESTONE,P.et al.1978a HECHTMAN,L.et al.1978 JOHNSON,W.R.1978 FERGUSON,H.B.et al.1979 NELSON 1979 TRITES,R.L.1979b VARGA,J.1979 DICKERSON,J.W.T.et al.198o
Gegen prä- und perinatale Schädigungen sprechen	DUBEY,D.R.1976 STEINHAUSEN,H.-CH.1976

Tabelle 11 (Fortsetzung)

C Prä- und perinatale Schädigungen

Schwangerschaftskomplikationen, z.B. Blutungen, Eklampsie, Pharmaka	MINDE,K.et al.1968 EISENBERG,L.1972 QUINN,P.O.et al.1974 FEINGOLD,B.F.1976 RAPOPORT,J.L.1976 NELSON 1979 DICKERSON,J.W.T.et al.198o
Placentainsuffizienz	SCHULTE,F.J.1971
Alkohol (einschliesslich Alkoholismus der Eltern)	MORRISON,J.R.et al.1971 MORRISON 1971 in CANTWELL,D.P.1976 CANTWELL,D.P.1972 u.1975a CANTWELL 1972 in CANTWELL,D.P.1976 GOODWIN,D.W.et al.1975 STEPHENSON,P.S.1975 ROSS,D.M.et al.1976 FINE,M.J. 1977 WELNER,Z.et al.1977 VARGA,J.1979 PATERNITE,C.E.et al.198o
Drogenmissbrauch	WILSON,G.S.et al.1973 STEPHENSON,P.S.1975 FINE,M.J.1977
Rauchen	DAWSON 1975 in TRYPHONAS, H.et al.1979a DAWSON 1975 in DICKERSON, J.W.T.et al.198o DENSON,R.et al.1975 STEPHENSON,P.S.1975 DAWSON 1976 in TRYPHONAS, H.1979b FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 ROSS,D.M.et al.1976 COOPERMAN,E.M.1978 FERGUSON,H.B.et al.1979 PORGES,S.W.et al.198o
Asphyxie und Anoxie	LOPEZ,R.E.1965 MINDE,K.et al.1968 FEINGOLD,B.F.1976 FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 ROSS,D.M.et al.1976 NELSON 1979 TRITES,R.L.1979a

Tabelle 11 (Fortsetzung)

Früh- und Mangelgeburten	MINDE,K.et al.1968 WENDER,P.H.1975b FREEMAN,R.D.1976 HECHTMAN,L.et al.1978 WILLIAMS,J.I.et al.1978 b NELSON 1979 TRITES,R.L.1979b
D Genetische Faktoren	
Genetische Faktoren allgemein	MARTIN,D.M.1967 WALDROP 1971 in TRYPHONAS, H.et al.1979a u. b WARREN 1971 in CANTWELL, D.P.1976 CANTWELL,D.P.1972, 1975a, 1976 u. 1979 EISENBERG,L.1972 MORRISON 1973 in CANTWELL, D.P.1976 MORRISON 1973 in DICKERSON, J.W.T.et al.198o O'MALLEY,J.E.et al.1973 SCHMIDT,M.H.1973 WENDER,P.H.1973 u.1975b NEY,P.G.1974 QUINN,P.O.et al.1974 STEPHENSON,P.S.1975 BAXLEY,G.B.et al.1976 FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 IFTEPF1976 LAMBERT,N.M.et al.1976 ROSS,D.M.et al.1976 SAFER,D.J.et al.1976 STEINHAUSEN,H.-CH.1976 WERRY,J.S.1976b CANTWELL 1977 in DICKERSON, J.W.T.et al.198o LEVINE,E.M.et al.1977 WELNER,Z.et al.1977 FIRESTONE,P.et al.1978a FORD,W.1978 HARPER,P.H.et al.1978 HECHTMAN,L.et al.1978

Tabelle 11 (Fortsetzung)

D Genetische Faktoren

Genetische Faktoren allgemein	JOHNSON,W.R.1978 SHAYWITZ,S.E.et al.1978 SHEKIM,W.O.et al.1978 WILLIAMS,J.I.et al.1978b FERGUSON,H.B.et al.1979 LEONARD,B.E.1979 NELSON 1979 ROBBINS,T.W.et al.1979 SHAFFER,D.et al.1979 SWIDLER,H.J.et al.1979 TRITES,R.L.1979a VARGA,J.1979 WEISS,G.et al.1979 McMAHON,R.C.198o PORGES,S.W.et al.198o
Gegen genetische Faktoren sprechen	SHAFFER,D.et al.1979
Zwillingsstudien	LOPEZ,R.E.1965 WILLERMAN,L.1973
Hyperaktivität der Eltern	MORRISON,J.R.et al.1971 MORRISON 1971 in CANTWELL, D.P.1976 CANTWELL 1972 in CANTWELL, D.P.1976 CANTWELL,D.P.1975b GOODWIN,D.W.et al.1975 STEPHENSON,P.S.1975 RAPOPORT,J.L.1976 ROSS,D.M.et al.1976 VARGA,J.1979 PATERNITE,C.E.et al.198o
Angeborene Temperamentsunterschiede	BAXLEY,G.B.et al.1976 CONRAD,P.1976 FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 WENDER,P.H.1976 FRIEND,J.C.M.1977a NELSON 1979 TRITES,R.L.1979a SANDOVAL,J.et al.198o
Minor congenital physical anomalies	STEPHENSON,P.S.1975 WERRY,J.S.1976b FIRESTONE,P.et al.1978a LEONARD,B.E.1979 DICKERSON,J.W.T.et al.198o

Tabelle 11 (Fortsetzung)

E Unerkannte organische Erkrankungen bzw. Folgezustände	
Allgemeine unerkannte organische Erkrankungen	DUBEY,D.R.1976 HARPER,P.H.et al.1978 KOIATA,G.B.1978
Hyperthyreoidismus	ROBERTS,B.198o
Sehstörungen	FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979
Anämie	WEBB,T.E.et al.1973 CANTWELL,R.J.1974 CANTWELL 1974 in POLLITT, E.et al.1976 WEBB 1974 in SAFER,D.J.et al.1976
Pertussis	WENDER,P.H.et al.1971 u. 1975b
Wurmerkrankungen	WALKER,S.1974
Körperliche und geistige Entwicklungsstörungen	FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 FIRESTONE,P.et al.1978a u.c CANTWELL,D.P.1979 FERGUSON,H.B.et al.1979
F Schädigungen durch die Umwelt	
Umwelteinflüsse allgemein	MARTIN,D.M.1967 CANTWELL,D.P.1972 DAVID 1974 in TRYPHONAS, H.et al.1979a u. b CONRAD,P.1976 HARPER,P.H.et al.1978 JOHNSON,W.R.1978 SHEKIM,W.O.et al.1978 WILLIAMS,J.J.et al.1978b NELSON 1979 ROBBINS,T.W.et al.1979
Akzidentelle Vergiftungen	STEWART,M.A.et al.197ob

Tabelle 11 (Fortsetzung)

F Schädigungen durch die Umwelt	
Blei	CHISOLM,J.J.et al.1968 WENDER,P.H.et al.1971 u. 1975b DAVID,O.J.1972, 1974 u. 1976 a - c DAVID 1972 in DICKERSON, J.W.T.et al.198o O'MALLEY,J.E.et al.1973 DAVID 1974 in TRYPHONAS, H.et al.1979a WALKER,S.1974 BALOH,R.et al.1975 BRYCE-SMITH,D.et al.1975 DAVID 1975 in TRYPHONAS, H.1979b STEPHENSON,P.S.1975 CONRAD,P.1976 FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 ICGH 1976 IFTEPF 1976 ROSS,D.M.et al.1976 SAFER,D.J.et al.1976 COOPERMAN,E.M.1978 HECHTMAN,L.et al.1978 FERGUSON,H.B.et al.1979 WEISS,G.et al.1979 WINNEKE,G.1979 HENKER,B.et al.198o PORGES,S.W.et al.198o
Gegen Blei sprechen	LANDRIGAN,P.J.et al.1975 HOLE,K.et al.1979
Kohlenmonoxid	WALKER,S.1974 IFTEPF 1976
Fluoreszenzlicht	AREHART-TEICHEL 1974 in TRYPHONAS,H.et al.1979a u.b AREHART-TEICHEL 1974 in DICKERSON,J.W.T.et al.198o MAYRON 1974 in O'LEARY,K.D. et al.1978b FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 IFTEPF 1976 ROSS,D.M.et al.1976 LEVINE,E.M.et al.1977

Tabelle 11 (Fortsetzung)

Fluoreszenzlicht	KOLATA,G.B.1978 MAYRON,L.W.1978 HENKER,B.et al.198o
Gegen Fluoreszenzlicht sprechen	O'LEARY,K.D.et al.1978a u.b
Strahleneinflüsse	LEVINE,E.M.et al.1977
Zu enge Kleidung	WALKER,S.1974 KOLATA,G.B.1978

G Ernährungseinflüsse

Allergie, vor allem Nahrungsmittelallergie (z.B. auf Milch), Überempfindlichkeitsreaktionen	HAVARD,J.1973 HAWLEY,C.et al.1974a u.b STEPHENSON,P.S.1975 FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 HALL 1976 in TRYPHONAS, H.1979b IFTEPF 1976 MILLMAN,M.et al.1976 HECHTMAN,L.et al.1978 SHEKIM,W.O.et al.1978 FERGUSON,H.B.et al.1979 SWIDLER,H.J.et al.1979 TAYLOR,E.1979a WEISS,G.et al.1979
Hungerzustände, z.B. no-breakfast syndrome	SCHULTE,F.J.1971 EISENBERG 1972 in SAFER, D.J.et al.1976 HAWLEY,C.et al.1974a u.b WALKER 1974 in SAFER,D.J. et al.1976 STEPHENSON,P.S.1975 BACHMANN,P.1976 FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 KOLATA,G.B.1978
Mangelzustände: Vitamine allgemein	HAWLEY,C.et al.1974a u.b STEPHENSON,P.S.1975
Thiamin	FALSCHE ERNÄHRUNG... 1979
Magnesium	FLINK 1954 u.1956 in OBERLEAS,D.et al.1972
Calcium	WALKER,S.1974

Tabelle 11 (Fortsetzung)

Einseitige Ernährung, z.B. Stärke, Zucker	CROOK,W.G.1974 HAWLEY,C.et al.1974a u.b STEPHENSON,P.S.1975 BAXLEY,G.B.et al.1976 COOPERMAN,E.M.1978; KOLATA, G.B.1978;PRINZ,R.J.et al.198o
Food Additives und Salicylate	WALDROP 1971 in TRYPHONAS, H.1979b CROOK,W.G.1974 HAWLEY,C.et al.1974a u.b FEINGOLD 1975 in SAFER, D.J.et al.1976 FEINGOLD 1975 in TRYPHONAS, H.et al.1979a BAXLEY,G.B.et al.1976 CONNERS 1976 in TRYPHONAS, H.et al.1979a CONRAD,P.1976 FEINGOLD,B.F.1976 IFTEPF 1976 ROSS,D.M.et al.1976 KELLER,W.et al.1977 LEVINE,E.M.et al.1977 COOPERMAN,E.M.1978 FORD,W.1978 HECHTMAN,L.et al.1978 KOLATA,G.B.1978 FERGUSON,H.B.et al.1979 TAYLOR,E.1979a VARGA,J.1979 WEISS,G.et al.1979 HENKER,B.et al.198o ROBERTS,B.198o
H Psychosoziale und psychische Faktoren	
Allgemeine psychische und psychologische Faktoren	WALKER,S.1974 WENDER,P.H.1975b ROSS,D.M.et al.1976 FINE,M.J.1977 KELLER,W.et al.1977 FIRESTONE,P.et al.1978a HARPER,P.H.et al.1978 JOHNSON,W.R.1978 WILLIAMS,J.I.et al.1978b ROBBINS,T.W.et al.1979

Tabelle 11 (Fortsetzung)

H Psychosoziale und psychische Faktoren

Stellung in der Geschwisterreihe z.B. Erstgeborener	LEVINE,E.M.et al.1977
Pflege- oder Adoptivkind	LEVINE,E.M.et al.1977
Fehlen einer engen Mutter-Kind--Beziehung	FRIENDS,J.C.M.1977a
Häusliche Konfliktsituationen	MORRISON,J.R.et al.1971 MORRISON 1971 in CANTWELL, D.P.1976 WALDROP 1971 in TRYPHONAS, H.1979b CANTWELL,D.P.1972 u.1975b CANTWELL 1972 in CANTWELL, D.P.1976 STEPHENSON,P.S.1975 FINE,M.J.1977 WELNER,Z.et al.1977 VARGA,J.1979 DICKERSON,J.W.T.et al.1980 PATERNITE,C.E.et al.1980 SANDOVAL,J.et al.1980
Psychiatrische Störungen der Eltern, speziell der Mutter	MORRISON,J.R.et al.1971 MORRISON 1971 in CANTWELL, D.P.1976 CANTWELL,D.P.1972, 1975b u.1976 CANTWELL 1972 in CANTWELL, D.P.1976 NEY,P.G.1974 STEPHENSON,P.S.1975 ROBBINS 1977 in SHEKIM, W.O.et al.1979a WELNER,Z.et al.1977 VARGA,J.1979 PATERNITE,C.E.et al.1980 ROBERTS,B.1980
Soziale und soziologische Faktoren	NEY,P.G.1974 WENDER,P.H.1975 b FREEMAN,R.D.1976 FREEMAN 1976 in SPRAGUE, R.L.1979 ROSS,D.M.et al.1976 HECHTMAN,L.et al.1978 JOHNSON,W.R.1978

Tabelle 11 (Fortsetzung)

H Psychosoziale und psychische Faktoren	
Umweltbedingte Zwangssituationen, z.B. Schule	ROSS,D.M.et al.1976 WERRY,J.S.1976b FIRESTONE,P.et al.1978c LEONARD,B.E.1979 SANDOVAL,J.et al.198o
Emotionale Konflikte	WALKER,S.1974 BAXLEY,G.B.et al.1976 LAMBERT,N.M.et al.1976 FINE,M.J.1977 KELLER,W.et al.1977 LEVINE,E.M.et al.1977 FORD,W.1978 HECHTMAN,L.et al.1978 SWIDLER,H.J.et al.1979 VARGA,J.1979
Geringe Selbsteinschätzung	LEVINE,E.M.et al.1977
Frustration	ROBERTS,B.198o

Im weiteren Verlauf der Abhandlung sollen die Aspekte

B Biochemische Veränderungen,

C Schädigungen durch die Umwelt, soweit sie die Ernährung betreffen und

G Ernährungseinflüsse

ausführlicher abgehandelt werden.

II.5 Bedeutung zentralnervöser Transmitter für Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten

II.5.1 Allgemeines

Neurotransmitter im Gehirn sind - in absteigender Reihenfolge des experimentellen Beweises - DA, NE, Serotonin (5-HT), ACh, GABA, Glycin, Glutamat, Aspartat, Epinephrin und vielleicht einige Peptide. GROWDON, J.H. et al.(1979a) sprechen von 20-30 Neurotransmittern.
Bei den Säugern synthetisiert bzw. setzt jede Gruppe von Neuronen nur eine Sorte von Neurotransmittern frei (Dale' sches Prinzip) (vgl. WOLF, G. 1976; JATZKEWITZ, H. 1978; GROWDON, J.H. et al. 1979a).

Eindeutig nachgewiesen sind die zentralen Neurotransmitterfunktionen von DA, NE,Serotonin und ACh (vgl. z.B. COHEN, E.L. et al. 1979).

Eine Einteilung der Neurotransmitter aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften bietet sich an. So teilt beispielsweise WURTMAN (zit. in CAHILL, G.F. et al. 1979) in die folgenden drei Gruppen ein:

1) Derivate kleiner Moleküle
   z.B. DA, NE, Serotonin, ACh, Epinephrin, Histamin
2) Peptide
   z.B. TRH, Enkephaline, Somatostatin
3) Aminosäuren
   z.B. Glutamat, Aspartat, Glycin, GABA.

Die Penetration einer Substanz durch die Blut-Hirn-Schranke - die Substanz muss also sowohl die Kapillarendothelzellmembran als auch die Membranen der Astrozyten durchdringen - wird hauptsächlich durch die Proteinbindung der Substanz, den Grad ihrer Ionisierung beim pH-Wert des Plasmas und ihren Fett-Wasser-Verteilungskoeffizienten bestimmt. Nicht an Plasmaproteine gebundene, nichtionisierte und fettlöslichere Stoffe dringen leichter ins Gehirn ein (vgl. z.B.

BOWMAN, W.C. et al. 198o).
DA, NE, Serotonin, ACh und Epinephrin können die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen, da sie beim physiologischen pH-Wert meist vollständig ionisiert sind (IVERSEN, S.D. et al. 1975a und b; BOWMAN, W.C. et al. 198o).

In der Blut-Hirn-Schranke gibt es nach PARDRIDGE, W.M.(1977) mindestens 8 voneinander unabhängige Transportsysteme für Stoffwechselsubstrate. Je ein Transportsystem ist für neutrale, basische und saure Aminosäuren und eines für Cholin. So können also die Präkursoren der Neurotransmitter mittels aktiven Transportes ins Gehirn gelangen, wo sie in die entsprechenden Transmitter umgewandelt werden (vgl. auch II.6.1, S.126).
Zahlenangaben über den Influx einiger Substanzen, die das Gehirn benötigt, finden sich z.B. bei PARDRIDGE, W.M.(1977) und bei PRATT, O.(1979).

Die Diffusions-Barriere, die die Blut-Hirn-Schranke darstellt, einschliesslich der Myelinisierung, sind beim Menschen und einigen anderen Spezies bei der Geburt noch unvollständig (vgl. auch Gefahr der Kernikterus-Bildung bei stark gelben Neugeborenen) (IVERSEN, S.D. et al. 1975a; NORTON, S. 1975b; BOWMAN, W.C. et al. 198o).

In fünf kleinen Gebieten des Gehirns besteht die Blut-Hirn-Schranke nicht: in der Zirbeldrüse, im Hinterlappen der Hypophyse und im angrenzenden Teil des Hypothalamus, in der Area postrema, in der Crista supraoptica und im Tuberculum intercolumnale (IVERSEN, S.D. et al. 1975a; ORDÓÑEZ, L.A. 1977; BOWMAN, W.C. et al. 198o).

Zwischen der Cerebrospinalflüssigkeit und der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns besteht keine merkliche Diffusions-Barriere, da die Ependymmembran, die die zentralen Ventrikel auskleidet, für hochmolekulare, hydrophile Substanzen permeabel ist (BOWMAN, W.C. et al. 198o).
Dies ist möglicherweise eine Alternative, über die zirkulierende Nährstoffe die Gehirnzellen erreichen können (PRATT, O. 1979).

Die Verteilung der einzelnen Neurotransmitter im Nervenstem variiert sehr stark, wie der folgenden Tab. 12 von BACHELARD,H.S. (1974 in JATZKEWITZ,H. 1978) zu entnehmen ist. Die Angaben für Hunde, Katzen und den Menschen (letztere in Klammer) sind in nmol/g Frischgewicht. Entsprechende Konzentrationsangaben für das ZNS der Ratte, die mit der Histofluoreszenztechnik gewonnen wurden, finden sich z.B. bei KETY, S.S. 1967)

Tabelle 12:

Regionale Verteilung der Neurotransmitter im Nervensystem (n.KETY,S.S.1967)

Region	Acetylcholin	Noradrenalin	Dopamin	Serotonin
Hirnrinde (Cortex)	*15—25*	1,2 (0,3)	0,3 (0,5)	2 (0,2)
Hippocampus	(+)	1	4,5	3
Bulbus olfactorius	9	0,3		2,5
Kleinhirn (Cerebellum)	1,5	0,6	0,1	0,5
Basalganglien	*50*	1	*45*	
Corp. striatum		0,1	*(25)*	0,2
Nucleus caudatus		0,6 (0,6)	*50 (25)*	9 *(2)*
Thalamus	20	1 (1)	0,3 (1,5)	4 (1)
Hypothalamus	15	*8 (6)*	3,5 (5)	8 (3)
Corp. geniculatum laterale	*25*	0,6		
Corp. pineale (Zirbeldrüse)				*5—100**
Mittelhirn				
Colliculi superiores	*30*	1,2	*10*	
Substantia nigra		(1)	(7)	(3)
Brücke (Pons)	20	1,2	0,7	2,5
Medulla oblongata	15	2,5 (0,6)	0,7 (0,1)	3,5 (2)
Rückenmark				
Vorder-, Hinterhörner	15	1,5	(+)	3
Vordere Wurzeln	*100*			
Hintere Wurzeln	1			
Peripherer Nerv				
(Nervus ischiadicus)	*35*			
Ganglion				
(G. cervicale superior)	*200*	(+)		(+)

Ungefähre Werte von Hund und Katze in nmol/g Frischgewicht (für das menschliche Gehirn in Klammern). Die ergiebigste Quelle ist durch Kursivdruck hervorgehoben.

* Gibt die Tag- (hoher Wert), Nacht- (niedriger Wert) schwankung wieder (s. S. 185). (+) Spuren? (Daten aus H. S. Bachelard, *Brain Biochemistry*, S. 28, Chapman and Hall, London 1974).

ACh liegt also am konzentriertesten im Hirnstamm, im Rückenmark und in den Ganglien des autonomen Nervensystems vor (vgl. z.B. BACHELARD, H.S. 1975; STRAHLENDORFF, B.v. 1977; JATZKEWITZ, H. 1978; SENGBUSCH, P.v. 1979).

Die genaue Topographie der dopaminergen, noradrenergen und serotoninergen Neurone wird noch erforscht.
Im Gehirn der Ratte konnten bisher 15 catecholaminerge (A1 - A15) und 9 serotoninerge (B1 - B9) Zellgruppen identifiziert werden (NIEUWENHUYS, R. et al. 1980).

Dopaminerges System

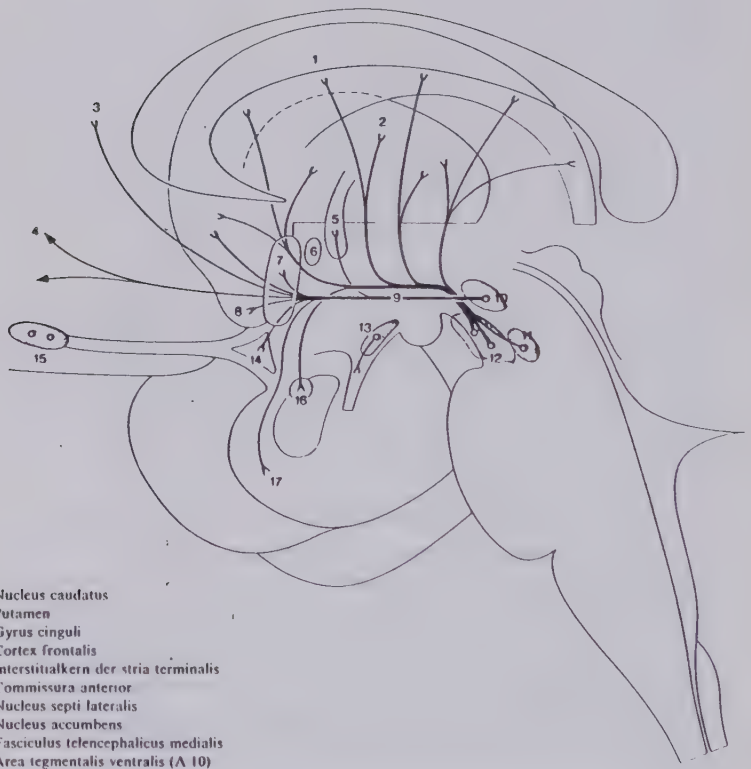
Neurone, die DA synthetisieren, wurden im Mesencephalon (A8: mesencephale Formatio ventricularis, A9: Pars compacta der Substantia nigra, A10: Area tegmentalis ventralis), im Diencephalon (A11: caudale hypothalamisch-periventriculäre Region, A12: Nucleus infundibularis, A13: in Zona incerta, A14: rostral von A12) und im Telencephalon (A15: Bulbus olfactorius) gefunden.
Das nigrostriatale dopaminerge System geht von Zellen der Gruppen A8 und A9 aus, zieht als grosse aufsteigende Bahn zur Area lateralis hypothalami, durchquert die Capsula interna und gibt Fasern zum Nucleus caudatus, zum Putamen, wo sie ein dichtes terminales Netzwerk bilden, und einige Fasern ziehen in den Nucleus centralis amygdalae.

Das mesolimbische dopaminerge System geht hauptsächlich von Zellen der Gruppe A10 aus, zieht medial vom nigrostriatalen System im medialen Vorderhirnbündel aufwärts und verteilt sich auf die telencephalen Strukturen: Binnenkern der Stria terminalis, Tuberculum olfactorium, Nucleus septi lateralis und einige Teile des frontalen, cingulären und entorhinalen Cortex, wo sie dichte, gut abgegrenzte Endigungsgebiete bilden.

Das tubero-infundibuläre dopaminerge System geht von Zellen der Gruppe A12 aus. Die Axone dieser Zellen verlaufen zum rostroventralen Teil des Infundibulums und innervieren die äussere Schicht der Eminentia mediana.

Das incerto-hypothalamisch-dopaminerge System geht aus Zellen der Gruppen A11, A13 und A14 als System kurzer, intradiencephaler Projektionen hervor (vgl. die folgende schematische Abbildung 1 von NIEUWENHUYS, R. et al. 1980).

Abbildung 1:
Dopaminerges System
(nach NIEUWENHUYS, R. et al. 1980)



1 Nucleus caudatus
2 Putamen
3 Gyrus cinguli
4 Cortex frontalis
5 Interstitialkern der stria terminalis
6 Commissura anterior
7 Nucleus septi lateralis
8 Nucleus accumbens
9 Fasciculus telencephalicus medialis
10 Area tegmentalis ventralis (A 10)
11 Formatio reticularis mesencephali (A 8)
12 Substantia nigra, pars compacta (A 9)
13 Nucleus infundibularis (A 12)
14 Tuberculum olfactorium
15 Bulbus olfactorius (A 15)
16 Nucleus centralis amygdalae
17 Cortex entorhinalis

Noradrenerges System

Neurone, die NE synthetisieren, beschränken sich auf das Tegmentum der Pons und die Medulla oblongata (A7: pontine Abschnitte der lateralen Formatio reticularis, A6: Locus coeruleus, A5: Nucleus nervi facialis und obere Olive, A4: Pedunculus cerebellaris superior, A3: nur bei Ratten, nicht bei Primaten beobachtet, A1 und A2: untere Medulla oblongata (vgl. auch die folgenden schematischen Abbildungen 2 u. 3 von NIEUWENHUYS, R. et al. 1980).
In diesem vereinfachten Überblick wird scharf zwischen den Projektionen des Locus coeruleus und denen der übrigen noradrenergen Zellgruppen unterschieden. Der Locus coeruleus enthält beinahe die Hälfte aller NE synthetisierenden Zellen und ist quantitativ das bedeutendste noradrenerge Zentrum des Gehirns.

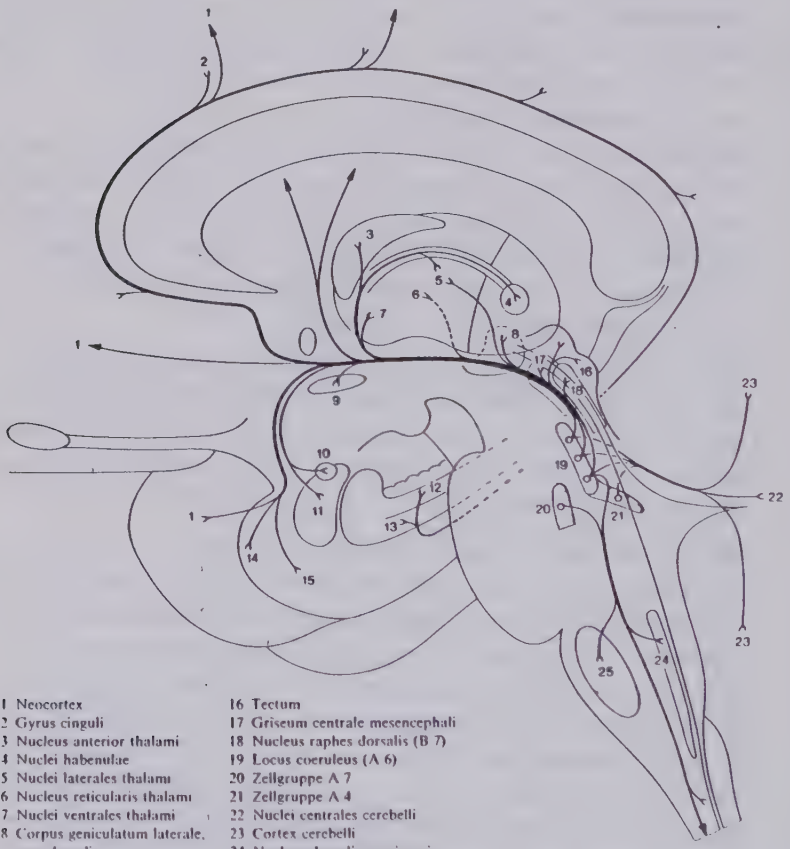
Seine Efferenzen bilden eine grössere aufsteigende Bahn, das dorsale noradrenerge Bündel. Andere Efferenzen verlaufen über den Pedunculus cerebellaris superior zum Cerebellum, und wieder andere ziehen abwärts in die Medulla oblongata und ins Rückenmark.

Das dorsale noradrenerge Bündel durchzieht das Tegmentum des Mittelhirns, tritt in den Hypothalamus, zieht zur Septumregion und in das Cingulum und gibt während seines Verlaufes einzelne Äste ab, die eine grosse Zahl mesencephaler, diencephaler und telencephaler Grisea innervieren.
Die hauptsächlichen telencephalen Endigungsgebiete des dorsalen noradrenergen Bündels und seiner Äste sind die Amygdala, die Substantia innominata, der Hippocampus, die cingulären, retrosplenialen und entorhinalen Cortexareale und der gesamte Neocortex, wobei hier die Innervation diffus und uniform über die ganze Ausdehnung ist.

Die ventrale noradrenerge Bahn geht von den Zellgruppen A1, A2, A5 und A7 aus, steigt auf, verläuft durch das reticuläre Gebiet des Hirnstamms und setzt sich nach vorn hauptsächlich im medialen Vorderhirnbündel fort, dessen Terminationsgebiete der ventrolaterale Anteil der Substantia grisea centralis, die Formatio reticularis, der gesamte Hypo-

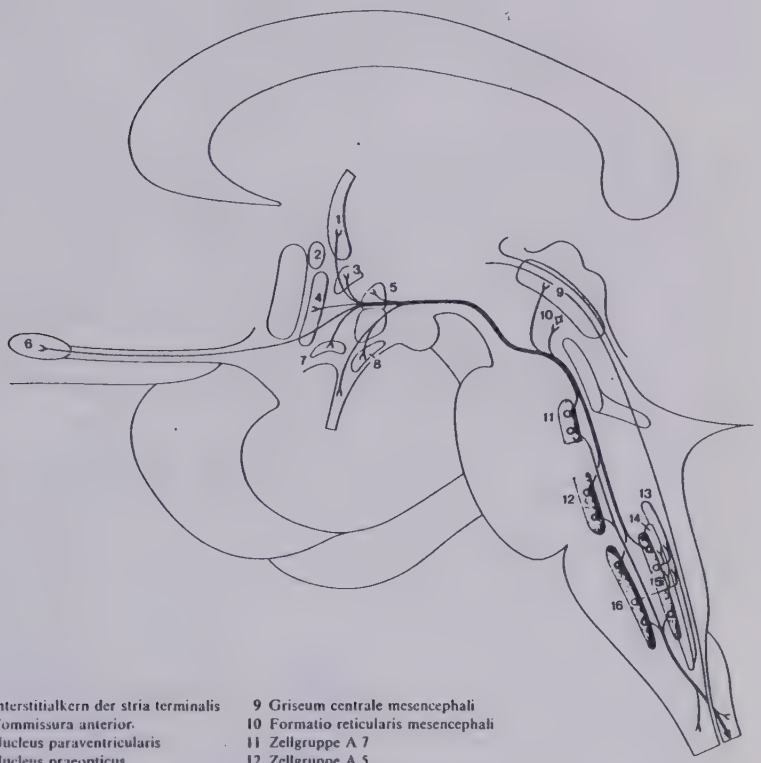
Abbildung 2:
Noradrenerges System I: Verbindungen des Locus coeruleus

(nach NIEUWENHUYS, R. et al. 1980)



1 Neocortex
2 Gyrus cinguli
3 Nucleus anterior thalami
4 Nuclei habenulae
5 Nuclei laterales thalami
6 Nucleus reticularis thalami
7 Nuclei ventrales thalami
8 Corpus geniculatum laterale, pars dorsalis
9 Substantia innominata
10 Nucleus centralis amygdalae
11 Nuclei basalis + lateralis amygdalae
12 Cornu ammonis
13 Subiculum
14 Cortex piriformis
15 Cortex entorhinalis
16 Tectum
17 Griseum centrale mesencephali
18 Nucleus raphes dorsalis (B 7)
19 Locus coeruleus (A 6)
20 Zellgruppe A 7
21 Zellgruppe A 4
22 Nuclei centrales cerebelli
23 Cortex cerebelli
24 Nucleus dorsalis nervi vagi
25 Nucleus olivaris inferior + nuclei olivares accessorii

Abbildung 3:
Noradrenerges System II: Verbindungen anderer Zellgruppen
(nach NIEUWENHUYS, R. et al. 1980)



1 Interstitialkern der stria terminalis
2 Commissura anterior
3 Nucleus paraventricularis
4 Nucleus praeopticus
5 Nucleus dorsomedialis
6 Bulbus olfactorius
7 Nucleus supraopticus
8 Nucleus infundibularis
9 Griseum centrale mesencephali
10 Formatio reticularis mesencephali
11 Zellgruppe A 7
12 Zellgruppe A 5
13 Nucleus solitarius
14 Nucleus dorsalis nervi vagi
15 Zellgruppe A 2
16 Zellgruppe A 1

thalamus, die Area praeoptica und der Binnenkern der Stria terminalis sind.
Die Zellgruppen A1, A2, A5 und A7 entsenden auch absteigende bulbospinale Fasern: Ein System zieht hauptsächlich im Funiculus anterior abwärts und endet im Vorderhorn, das andere zieht im dorsalen Teil des Funiculus lateralis abwärts und endet im Nucleus intermediolateralis und in der Substantia gelatinosa (NIEUWENHUYS, R. et al. 198o).

Serotoninerges System

Serotoninerge Neurone finden sich im Mesencephalon (B7: Nucleus raphes dorsalis), in der Pons (B6 + B8:Nucleus centralis superior, B5: Nucleus raphes pontis, B3: Nucleus raphes magnus) und in der Medulla oblongata (B2: Nucleus raphes obscurus, B1: Nucleus raphes pallidus) (B4 nur bei Ratten, nicht bei Primaten gefunden).
Der Verlauf der fünf serotoninergen Fasersysteme ist in der folgenden Abbildung 4 schematisch dargestellt.

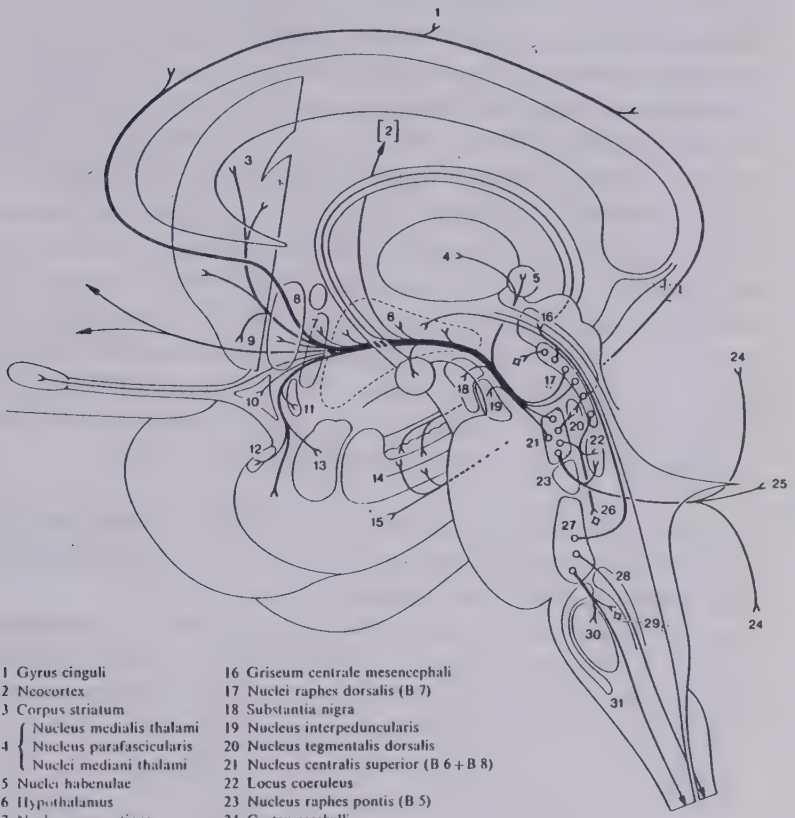
Der ventrale aufsteigende serotoninerge Bahnzug geht hauptsächlich von den Zellen der Gruppen B6 - B8 aus, zieht durch das ventrale Tegmentum, gibt im Mesencephalon und im Diencephalon verschiedene Fasern ab, und teilt sich rostral des Hypothalamus auf in Fasern, die in der Regio praeoptica,im Septum, im Tuberculum olfactorium, im Bulbus olfactorius und im frontalen Neocortex endigen; andere Fasern gelangen zum Kern des diagonalen Bandes von BROCA, zur Amygdala, zum Cortex praepiriformis und zum vorderen entorhinalen Cortex; wieder andere Fasern versorgen den Nucleus accumbens und den vorderen Abschnitt des Nucleus caudatus und des Putamens; schliesslich zieht ein Bündel aufwärts ins Cingulum und erreicht über einen caudalen Zugang den Hippocampus.

Der dorsale aufsteigende serotoninerge Bahnzug geht von Zellen der Gruppen B3, B5 und B7 aus, zieht rostral entlang dem periventriculären Fasciculus longitudinalis dorsalis

Abbildung 4:

Serotoninerges System

(nach NIEUWENHUYS, R. et al. 1980)



1 Gyrus cinguli
2 Neocortex
3 Corpus striatum
4 { Nucleus medialis thalami / Nucleus parafascicularis / Nuclei mediani thalami }
5 Nuclei habenulae
6 Hypothalamus
7 Nucleus praeopticus
8 Nuclei septi
9 Nucleus accumbens
10 Tuberculum olfactorium
11 Nucleus gyri diagonalis
12 Cortex praepiriformis
13 Corpus amygdaloideum
14 Hippocampus
15 Cortex entorhinalis
16 Griseum centrale mesencephali
17 Nuclei raphes dorsalis (B 7)
18 Substantia nigra
19 Nucleus interpeduncularis
20 Nucleus tegmentalis dorsalis
21 Nucleus centralis superior (B 6 + B 8)
22 Locus coeruleus
23 Nucleus raphes pontis (B 5)
24 Cortex cerebelli
25 Nuclei centrales cerebelli
26 Formatio reticularis pontis
27 Nucleus raphes magnus (B 3)
28 Nucleus raphes obscurus (B 2)
29 Formatio reticularis myelencephali
30 Nucleus olivaris inferior + nuclei olivares accessorii
31 Nucleus raphes pallidus (B 1)

und endet im mesencephalen zentralen Grau und in der Area posterior hypothalami.

Der cerebellare serotoninerge Bahnzug geht hauptsächlich von Zellen der Gruppen B5 und B6 aus und verläuft im Pedunculus cerebellaris medius zum Cerebellum.

Der absteigende propriobulbäre serotoninerge Bahnzug besteht aus Fasern, die von den Gruppen B6 - B8 zum Nucleus tegmentalis dorsalis, zum Locus coeruleus und zur pontinen und medullären Formatio reticularis, und von den Gruppen B5 und B3 in die Formatio reticularis und den unteren Olivenkomplex ziehen.

Die bulbospinalen serotoninergen Projektionen kommen aus den Gruppen B1 - B3. Die meisten dieser Fasern ziehen im Funiculus anterior und im vorderen Teil des Funiculus lateralis des Rückenmarks abwärts und innervieren das Vorderhorn. Die übrigen Fasern ziehen im dorsalen Abschnitt des Funiculus lateralis abwärts und innervieren das Hinterhorn und den autonomen Nucleus intermediolateralis.

Aus dem Überblick geht hervor, dass das serotoninerge System die meisten seiner Efferenzen an limbische Strukturen und die Formatio reticularis abgibt.
Ebenso bemerkenswert ist, dass der noradrenerge Hauptkern, der Locus coeruleus, seine wichtigste afferente Projektion vom Nucleus raphes dorsalis, dem grössten serotoninergen Zentrum, erhält (NIEUWENHUYS, R. et al. 198o).

In den Regelkreisen des Stammganglien systems spielen dopaminerge und cholinerge Bahnen die Hauptrolle. DA hemmt die meisten Striatumneurone. ACh wirkt auf die meisten Neurone bahnend. Die GABA-erge Bahn wirkt vom Striatum hemmend auf die Neurone der Substantia nigra.
Das dopaminerge System verhält sich weitgehend antagonistisch zum cholinergen. Solange sie sich das Gleichgewicht

halten (sog. dopaminerges-cholinerges Gleichgewicht), besteht eine Harmonie im motorischen System und in der Tonisierung der dynamischen und statischen γ- und α-Motoneurone (SIEGENTHALER, W. 1979).

Das dopaminerge-cholinerge Gleichgewicht kann durch zahlreiche Pharmaka beeinflusst werden (siehe unten). So führt Stimulation des dopaminergen bzw. Hemmung des cholinergen Systems zu gesteigerter Aktivität (Hyperkinese), z.B. durch Steigerung der DA-Synthese durch Zufuhr von L-Dopa oder Gabe von Amphetamin, welches vermehrt DA freisetzt oder durch Anticholinergica wie Atropin, Scopolamin und synthetische Anticholinergica (SIEGENTHALER, W. 1979).

Im folgenden sind zum besseren Verständnis etwaiger Veränderungen biochemischer Parameter bei HKS und besonders unter dem Aspekt von Neurotransmitterpräkursoren in der Nahrung (vgl. II.6.1, S. 126), Biosynthese und Abbau von DA, NE, Serotonin und ACh, deren Transmitterfunktionen im ZNS, wie erwähnt, allgemein anerkannt sind, kurz rekapituliert (vgl. JATZKEWITZ, H. 1978):

Catecholamine

Ausgangsprodukt für die Synthese von DA und NE ist L-Tyrosin, das mittels aktiven Transportes durch die Blut-Hirn-Schranke in die Nervenzelle gelangt. Wie diese Aufnahme durch die Zusammensetzung der Nahrung beeinflusst werden kann, vgl. II.6.1, S. 126 .

Im ersten Schritt wird durch die Tyrosin-3-Hydroxylase eine weitere Hydroxygruppe in meta-Stellung in den aromatischen Ring eingeführt, wobei das eingeführte Sauerstoffatom molekularem Sauerstoff entstammt. Fe^{2+} und ein reduziertes Pteridin sind als Cofaktoren notwendig.

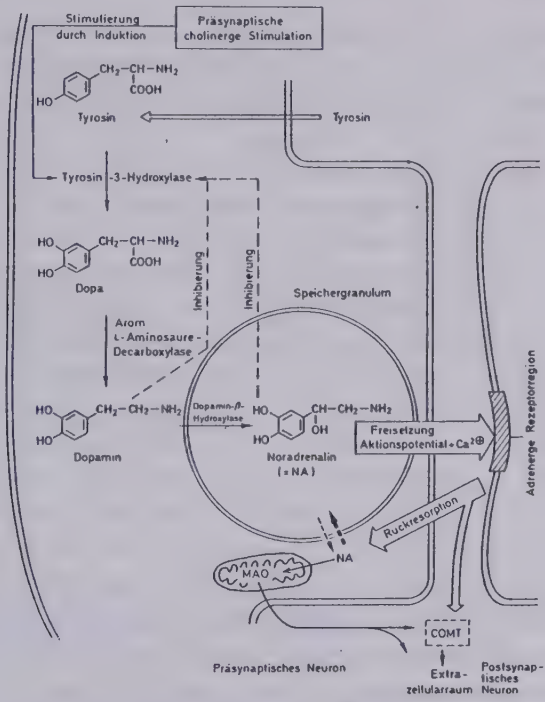
Im zweiten Schritt wird DOPA (3,4-Dihydroxyphenylalanin) durch eine nichtspezifische "L-aromatische Aminosäure-Decarboxylase" (Dopa-Decarboxylase) mit Pyridoxalphosphat (Vitamin B_6 !) als Cofaktor zum DA (3,4-Dihydroxyphenyläthylamin) decarboxyliert.

In den noradrenergen Neuronen wird DA durch die Dopamin-β-Hydroxylase (besser: Dopamin-β-Monooxygenase) in NE übergeführt, wobei das kupferhaltige Enzym zur Hydroxylierung molekularen Sauerstoff und Ascorbat (Vitamin C !) braucht. Während sich die Tyrosin-3-Hydroxylase und die aromatische Aminosäure-Decarboxylase im Cytoplasma der Nervenzelle befinden, ist die Dopamin-β-Hydroxylase etwa zur Hälfte an die Granulamembran gebunden, zur Hälfte befindet sie sich in den Granula in löslicher Form. Der letzte Schritt der NE-Synthese erfolgt demnach in den Granula.

Die Aktivität des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms der Reaktionskette, der Tyrosin-3-Hydroxylase, wird durch zwei

Mechanismen reguliert. Eine schnelle (allosterische) Regulation besteht in der Rückkopplungshemmung durch NE und DA und eine langsame auf dem Weg der neuronalen Induktion neuen Enzymproteins.
Das folgende Schema von JATZKEWITZ, H. (1978) (Abb. 5) fasst obiges zusammen.

Abbildung 5:
Chemische Übertragung elektrischer Impulse an einer adrenergen Synapse (nach JATZKEWITZ, H. 1978)



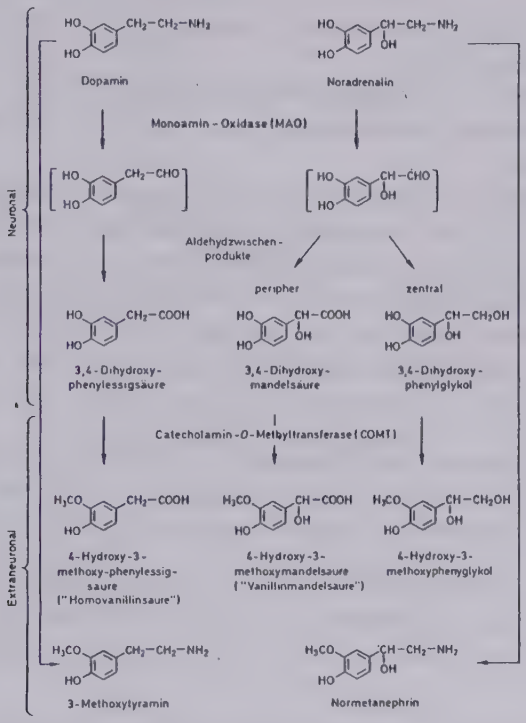
Schema der chemischen Übertragung elektrischer Impulse an einer adrenergen Synapse Synthese des Transmitters Noradrenalin (NA). Kompartimentierung und Regulation der Synthese. Speicherung des Noradrenalins im Granulum (dense core vesicle). Inaktivierung der Transmitter-Wirkung an der adrenergen Synapse durch Rückresorption über die präsynaptische Membran als Hauptweg. Daneben chemische Inaktivierung intraneuronal durch Monoamin-Oxidase (MAO) auf der Außenmembran neuronaler Mitochondrien und extraneuronal durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT).

Sowohl die Catecholamine als auch ATP werden durch zwei voneinander unabhängige Transportsysteme aktiv in die chromaffinen Granula aufgenommen. In den Granula befinden sich neben den Catecholaminen und ATP, Calcium, lösliche saure Proteine, die Chromogranine genannt werden, und eine Mg^{2+}- und Ca^{2+}-abhängige ATPase. Es liegen also ähnliche Verhältnisse vor wie bei den cholinergen Vesikeln, und auch der Exozytoseprozess der Ausschüttung in den synaptischen Spalt verläuft ähnlich. Für die Exozytose spricht die gleichzeitige Freisetzung von ATP, Chromograninen und DA-β-Hydroxylase.

Die Inaktivierung von NE erfolgt in der Hauptsache durch Rückresorption über die präsynaptische Membran. Das gleiche Inaktivierungsprinzip scheint auch für DA und Serotonin zuzutreffen.
Neben dieser Inaktivierung durch Rückresorption werden geringe Mengen auch chemisch inaktiviert. Dies geschieht einmal durch eine Monoamin-Oxidase (MAO; Amin-Oxidase (Flavinenthaltend)) (= intraneuronaler Abbau) und einmal durch eine Catechol-O-Methyltransferase (COMT; besser: Catechol-Methyltransferase) (= extraneuronaler Abbau).
Intraneuronal entsteht aus DA 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure, die dann extraneuronal in 4-Hydroxy-3-methoxyphenylessigsäure = Homovanillinsäure (HVA) umgewandelt wird.
Aus NE entsteht 3,4-Dihydroxymandelsäure, die von den peripheren Organen entsprechend zu 4-Hydroxy-3-methoxymandelsäure (VMA) methyliert wird oder im Gehirn in 3,4-Dihydroxyphenylglykol übergeht, das als (konjugiertes) 4-Hydroxy-3-methoxyphenylglykol (MHPG) das Stoffwechselprodukt im Gehirn darstellt (vgl. Abbildung 6 nach JATZKEWITZ,H.1978).

Da die Rückresorption des Transmitters nicht vollständig ist, kann er auch extraneuronal zuerst mit der COMT in Berührung kommen, wobei O-methylierte Derivate (3-Methoxytyramin bzw. Normetanephrin) entstehen, die dann wieder durch extraneuronale MAO oxidativ desaminiert werden können.

Abbildung 6:
Neuronale und extraneuronale Inaktivierung von DA und NE
(nach JATZKEWITZ, H. 1978)



Obwohl die chemische Inaktivierung des Transmitters bei den Catecholaminen gegenüber der Rückresorption relativ bedeutungslos ist, erscheinen doch genügende Mengen Metaboliten in den Körperflüssigkeiten (Liquor, Blut, Harn), um eventuelle Störungen im Stoffwechsel der Catecholamine zu erkennen. Ob sich allerdings feinere örtliche Störungen an der catecholaminergen Synapse in bestimmten Hirnarealen in ähnlicher Weise in den Körperflüssigkeiten reflektieren, sei dahingestellt.

Serotonin

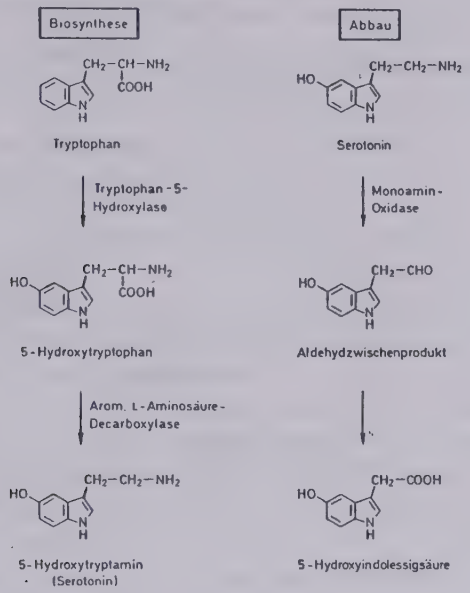
Für die Synthese des Serotonins (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) wird Tryptophan aktiv in die Nervenzelle aufgenommen und durch die im Cytoplasma befindliche Tryptophan-5-Hydroxylase (besser: Tryptophan-5-Monooxygenase) in 5-Hydroxytryptophan umgewandelt.
Nach ASKAR, A. (1976) steht normalerweise nur ca. 1% dieser essentiellen Aminosäure zum Aufbau von Serotonin zur Verfügung.
Das eingeführte Sauerstoffatom entstammt molekularem Sauerstoff; Fe^{2+} und ein reduziertes Pteridin sind als Cofaktoren nötig. Diese Hydroxylierung ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Biosynthese des Serotonins.
Die Decarboxylierung des 5-Hydroxytryptophans zu Serotonin geschieht durch eine aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase, die mit der Dopa-Decarboxylase identisch sein könnte.

Auch der Abbau von Serotonin vollzieht sich neuronal durch die auf der Mitochondrienmembran sitzenden MAO. Hauptstoffwechselprodukt ist 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA).

Aktive Aufnahme des Serotonins in die Synapsenbläschen und Inaktivierung durch Rückresorption dürften, wie schon erwähnt, den Prozessen an der noradrenergen Synapse ähnlich sein.

In der folgenden Abbildung 7 ist dies zusammengefasst:

Abbildung 7:
Biosynthese und Abbau von Serotonin im serotoninergen Nerven
(nach JATZKEWITZ, H. 1978)



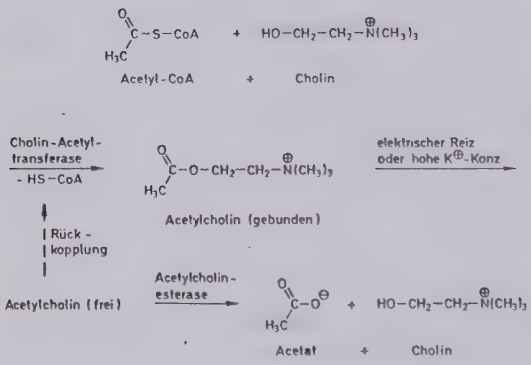
Acetylcholin

Hauptquelle des Acetyl-CoA für die ACh-Synthese ist der oxidative Metabolismus von Glucose über Pyruvat innerhalb der Nervenzelle. Cholin stammt teils aus rückresorbiertem Cholin aus dem synaptischen Spalt nach der Hydrolyse von ACh in der Extracellulärflüssigkeit, teils aus der Blutversorgung sowie aus den Phospholipiden des Hirngewebes (vgl. z.B. RAHMANN, H. 1976).

Die Synthese des ACh aus Acetyl-CoA und Cholin wird durch die Cholin-Acetyltransferase katalysiert, deren höchste

Aktivität im Nucleus caudatus besteht, wo um 13 µmol ACh/g Frischgewicht/h synthetisiert werden (JATZKEWITZ, H. 1978). Gleichzeitig können im Nucleus caudatus 1900 µmol ACh durch die Acetylcholinesterase hydrolysiert werden.
Die Syntheserate wird durch die Menge freien ACh in einem Rückkoppelungsprozess reguliert.

Das folgende Formelschema skizziert dies (JATZKEWITZ, H. 1978):



Neben den Neurotransmittern, die die Information zwischen benachbarten Nervenzellen übertragen, gehören die Neuromodulatoren, die die neuronale Aktivität verstärken oder abschwächen, zur Gruppe der Neuroregulatoren, die eine Schlüsselrolle in der Kommunikation zwischen den Nervenzellen spielen.
In der folgenden, sicher unvollständigen Tabelle 13 sind einige der Substanzen, die bekanntermassen oder hypothetisch im Gehirn als Neuroregulatoren wirken, aufgeführt (vgl. BARCHAS, J.D. et al. 1978).

Das Konzept der Neuromodulation ist neu und noch nicht vollständig entwickelt.
Eine Anzahl Substanzen, die bei der allgemeinen Übertragung zwischen Nervenzellen wichtig sind, wirken nicht über Synapsen, sondern nach Art der Hormone.
Es gibt mindestens zwei mögliche Typen der Neuromodulation. Beim ersten Typ könnten die Substanzen von den Neuronen, von der Glia oder wahren Sekretionszellen freigesetzt werden zur Verstärkung oder Abschwächung, d.h. der "tone" der lokalen synaptischen Aktivität wird durch die Veränderung der Wirksamkeit eines Neurotransmitters bewirkt.
Im Gegensatz zu einem Neurotransmitter braucht ein Neuromodulator keine spezifischen Rezeptoren; statt dessen könnte er die Neurotransmittersynthese, -freisetzung, -Rezeptorinteraktionen, -Wiederaufnahme oder -Metabolismus beeinflussen.
Die Nebennieren-Glucocorticoide, Neuromodulatoren peripheren Ursprungs, veranschaulichen solch einen Effekt; diese Steroide beeinflussen die steady-state level der Tyrosin-Hydroxylase im Gehirn, die die Aktivität der catecholaminergen Neurone beeinflusst.

Im Gegensatz zu solch indirekten Wirkungen über einen Neurotransmitter könnte ein Neuromodulator entweder innerhalb des Gehirns oder anderer Teile des Körpers freigesetzt werden, um direkt auf eine grosse Zahl von Neuronen in

Tabelle 13:

Mögliche Neuroregulatoren des ZNS

(nach BARCHAS, J.D. et al. 1978)

DA
NE
Epinephrin
Tyramin
Octopamin
Phenyläthylamin
Phenyläthanolamin
Dimethoxyphenyläthylamin (DMPA)
Tetrahydroisoquinolin

Serotonin
Melatonin
Tryptamin
Dimethyltryptamin (DMT)
5-Methoxytryptamin
5-Methoxydimethyltryptamin
5-Hydroxydimethyltryptamin (Bufotenin)

ACh
Histamin
GABA
γ-Hydroxybutyrat (GBH)
Glycin
Taurin
Purin
Aspartat
Glutamat

Prostaglandine
Corticosteroide
Östrogene
Testosteron
Schilddrüsenhormon

Enkephalin
β-Endorphin
Substanz P
Somatostatin
Angiotensin
Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)
Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)
Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
Thyreotropin releasing hormone (TRH)
Sleep factor delta

einiger Entfernung vom Ort der Freisetzung zu wirken. Unter Umständen könnten solche Effekte sehr anhaltend sein, um entweder die Grundaktivität oder die Antwort auf anderen neuronalen input mit zu beeinflussen.

Die Erforschung der Bedeutung der Neuromodulatoren steht noch am Anfang, denn erst kürzlich stiess man auf sie, als klar wurde, dass viele Neuroregulatoren im Gehirn die Kriterien für einen Neurotransmitter nicht erfüllen.

Daher weiss man gegenwärtig noch nicht, ob eine einzelne Zelle sowohl Neurotransmitter und -modulator oder mehr als eine Substanz in jeder Kategorie sezernieren kann. Ebenfalls unklar ist noch, ob eine Substanz mehrere Rollen im Gehirn spielen kann.

Einige Aspekte der Funktion der Neuroregulatoren werden durch genetische Faktoren beeinflusst. So unterliegen beispielsweise bei der Maus die steady-state level der catecholamin-synthetisierenden Enzyme in der Nebenniere und im Gehirn einer genetischen Kontrolle (BARCHAS,J.D. et al.1978).

II.5.2 HKS und Neurotransmitter

Es gibt eine Vielzahl von Theorien über die dem HKS zugrunde liegenden biochemischen und neurophysiologischen Störungen. Diese Theorien beruhen einmal auf Beobachtungen an entsprechenden Kindern (mit und ohne Behandlung) und zum anderen auf Ergebnissen aus Tierversuchen. Die vorliegenden Beobachtungen geben zwar eine Vielzahl von Hinweisen und Anregungen für zukünftige Forschungen, gestatten aber keine zwingenden Schlüsse über einheitliche biochemische Veränderungen, die dem HKS zugrunde liegen (vgl. auch Ursachen des HKS, II.4, S. 71).

Die im folgenden zusammengestellten Beispiele erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit; sie sollen vielmehr die Komplexizität der Betrachtungsweise widerspiegeln.

Bei direkter Applikation von Transmittern, die unter physiologischen Bedingungen die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen, ist die Relevanz der erhobenen Befunde prinzipiell anzuzweifeln. Bevor die aus solchen Beobachtungen abgeleiteten Schlussfolgerungen nicht durch zusätzliche Experimente, die die physiologische Regulation berücksichtigen, untermauert werden, sollte man ihnen nicht zu grosse Aussagekraft beimessen.

SILBERGELD,E.K.1977 nennt drei Theorien über die dem HKS zugrundeliegende biochemische und/oder physiologische Störung:

"1) defects in inhibitory systems controlling behavior:

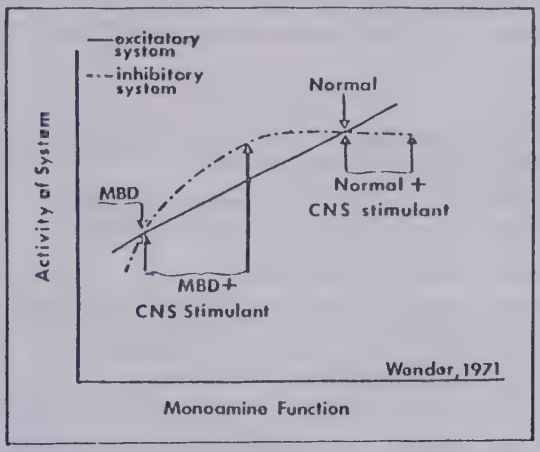
Nach der Hypothese von SHETTY (1971) und WENDER (1971) ist bei Hyperkinesie der inhibitory mechanism im ZNS vermindert aktiviert, die Kinder sind deshalb physiologisch und biochemisch "underaroused". (vgl. auch SATTERFIELD in VARGA,J.1979).
Manche Studien fanden aber auch das Gegenteil(vgl. z.B. WENDER 1974 in LEONARD,B.E.1979). Auch die EEG-Befunde sind nicht eindeutig.

Arousal ist nach EYSENCK (197o zit. in KLØVE,H.et al.1979) ein recht vage definierter Begriff, der oft synonym mit activation, awakeness, emotions und drive verwendet wird.
Im allgemeinen ist arousal eine 'intensity dimension' von Verhalten (DUFFY 1962 zit. in KLØVE,H.et al.1979) und im neurologischen Zusammenhang mag es den Grad corticaler Aktivierung widerspiegeln.
Nach LURIA (1973 zit. in KLØVE,H.et al.1979) ist der allgemeine arousal Spiegel von mehreren Faktoren wie sensory input, Metabolismus

und corticaler Funktion abhängig.
Verhaltensmässig scheint sich das hyperaktive Kind in einem in Unordnung gebrachten arousal zu befinden.

Nach WENDER (1971) bestimmen zwei sich gegenseitig beeinflussende biochemische Systeme den arousal-Zustand, die Höhe der Aktivität und die Empfänglichkeit für äussere Stimuli. Die beiden Systeme stehen in nicht-monotoner Beziehung zueinander, und bei der Hyperkinesie besteht eine Störung des hemmenden Systems, womit dann relativ gesehen das exzitatorische System überwiegt (vgl. die folgende Abb. 8) (vgl. auch LEONARD, B.E. 1979).

Abbildung 8:
Theoretische Beziehung zwischen Verhaltensaktivierung und der Funktion monoaminerger Bahnen
(nach WENDER 1971 in SILBERGELD, E.K. 1977).



WENDER setzte beide Systeme mit catecholaminergen Bahnen gleich, das inhibitory system mit noradrenergen. BRASE (1975) setzte das inhibitorische System mit serotoninergen Bahnen gleich."(SILBERGELD,E.K.1977).

Nach der monoaminergen Theorie der Unterfunktion des hemmenden Systems müssten die erniedrigten monoaminergen Funktionen klinisch nachweisbar sein. Die meisten Studien über die Amin-Metaboliten in Blut, Urin und Cerebrospinalflüssigkeit zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen hyperkinetischen Kindern und gleichaltrigen Kontrollen.

In der folgenden Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Studien zusammengestellt, die den Amin-Metabolismus bei HKS untersuchten. Die jeweilige Bestimmungsmethode ist der Originalstudie zu entnehmen.

Wie die Tabelle zeigt, war bei hyperkinetischen Kindern die Serotonin-Konzentration im Gesamtblut erniedrigt, 5-HIAA im Urin war jedoch nicht erniedrigt, sondern unverändert; keinen Unterschied im Vergleich zu den nicht hyperaktiven Kindern zeigten auch die Plasma-Trp-Spiegel und die Serotonin-Gehalte der Thrombozyten.
Auch für die NE- und DA-Metaboliten lassen sich keine eindeutigen Befunde zur Stützung dieser Theorie nachweisen.
Die Beziehungen anderer Neurotransmitter zur Unterfunktion des hemmenden Systems wurden noch nicht untersucht.

"2.) Enhancement of excitatory systems:

Nach KORNETSKY (197o) und SILBERGELD (1976) sind bei der Hyperkinesie die mit excitation verknüpften monoaminergen Neurotransmittersysteme übermässig tätig.
Diese Hypothese stimmt mit den gegenwärtigen Kenntnissen über die neurochemischen Substrate erhöhter Motilität überein.

3.) Neurodevelopmental immaturity:

Einer anderen Theorie zufolge soll bei der Hyperkinesie eine Verzögerung in der biochemischen und neurologischen Entwicklung vorliegen. Wie die folgende Tabelle 15 zeigt, erfolgen postnatal in vielen Neurotransmittersystemen bedeutende Entwicklungsveränderungen. Es sind meist altersbezogene Anstiege der Neurotransmitterspiegel und Aktivitätsanstiege der Regulator-Enzyme, während die Spiegel der Präkursoren (Trp, Tyr, Cholin) nach der Geburt abnehmen. Verglichen mit den Spiegeln bei Erwachsenen scheint NE neonatal am niedrigsten zu sein, was bei der Selektivität der Unterentwicklung mitwirken kann " (SILBERGELD, E.K. 1977).

Tabelle 14:

Amin-Metabolismus bei HKS

Parameter	Beobachtung	Autor
Gehirn		
DA	↓	PINCUS,J.H.et al.1978
Urin		
DA	Ø	ANTON 1969 in SILBERGELD, E.K.1977 RAPOPORT,J.L.et al.1978b
Liquor		
HVA	↓	SHAYWITZ 1975 in SILBERGELD,E.K.1977 und in PINCUS,J.H.et al.1978
	Ø	SHAYWITZ,B.A.et al.1975 u. 1977 SHETTY,T.et al.1976
Urin		
HVA	Ø	COLEMAN 1971 in SILBERGELD,E.K.1977 WENDER,P.H.et al.1971 MOSKOWITZ,M.A.et al.1975b SHEKIM,W.O.et al.1977 RAPOPORT,J.L.et al.1978b
Plasma		
DA-β-Hydroxylase	↑	WALDROP 1968 in SANDBERG, S.T.et al.1978 RAPOPORT,J.L.1974 in BRENNER,A.1979 RAPOPORT,J.L. 1976
	Ø	RAPOPORT,J.L.et al.1974b
	↓	GREENE,C.A.et al.1979
Urin		
NE	↑	RAPOPORT,J.L.et al.1978b
	Ø	ANTON 1969 in SILBERGELD, E.K.1977 RAPOPORT,J.L.et al.197o COLEMAN,M.1971 WENDER,P.H.et al.1971

Tabelle 14 (Fortsetzung)

Parameter	Beobachtung	Autor
Urin		
VMA	ø	ANTON 1969 in SILBERGELD, E.K.1977 COLEMAN,M.1971 WENDER,P.H.et al.1971 MOSKOWITZ,M.A.et al.1975b
MHPG	↑	KHAN,A.U.et al.1981
	ø	WENDER,P.H.et al.1971
	↓	SHEKIM,W.O.et al.1977, 1978 u. 1979a CANTWELL,D.P.1979
Normetanephrin	↑	SHEKIM,W.O.et al.1977 u. 1979a
	ø	ANTON 1969 in SILBERGELD, E.K.1977 WENDER,P.H.et al.1971 KHAN,A.U.et al.1981
Adrenalin	ø	ANTON 1969 IN SILBERGELD, E.K.1977 RAPOPORT 197o in SILBERGELD,E.K.1977 COLEMAN,M.1971 WENDER,P.H.et al.1971 SHEKIM,W.O.et al.1977 u. 1979a KHAN,A.U.et al.1981
Plasma		
Trp	ø	GOLDMAN,J.O.1976
Gesamt-Trp	ø	FERGUSON,H.B.et al.1981
freies Trp	ø	FERGUSON,H.B.et al.1981
Vollblut		
Serotonin	↓	WENDER,P.H.1969 in SILBERGELD,E.K.1977 COLEMAN 1971 in BRENNER, A. 1979 COLEMAN 1973 in SILBERGELD,E.K.1977 BHAGAVAN,H.N.et al.1975b

Tabelle 14 (Fortsetzung)

Parameter	Beobachtung	Autor
Vollblut		
Serotonin	↓	BRASE,D.A.et al.1975 COLEMAN,M.et al.1975 COLEMAN in CANTWELL,D.P. 1979
Thrombozyten		
Serotonin	Ø	RAPOPORT,J.L.et al.1974a
Liquor		
5-HIAA	Ø	SHAYWITZ,B.A.et al.1975 u.1977 SHAYWITZ 1975 in SILBERGELD,E.K.1977 SHETTY,T.et al.1976
Urin		
5-HIAA	Ø	COLEMAN,M.1971 WENDER,P.H.et al.1971
Weitere bei HKS untersuchte Parameter		
Blut		
Pyridoxalphosphat	Ø	BHAGAVAN,H.N.et al.1975a u.b.
Eosinophile	↑	QUINN,P.O.1978
Serum		
Ig E	↑	BALDWIN,D.G.1978
Plasma		
Cortisol	Ø	FERGUSON,H.B.et al.1981
Pyridoxalphosphat	Ø	BHAGAVAN, H.N. et al.1975a

Ø = kein Unterschied verglichen mit nichthyperaktiven Kindern
↑ = erhöht " " " "
↓ = erniedrigt " " " "

Tabelle 15:
Entwicklungsaspekte von Neurotransmittersystemen
(nach SILBERGELD, E.K. 1977)

Parameter (species)	Neonatal, as % of adult	Reference
Steady-state levels		
Acetylcholine (mouse)	65	Goldberg *et al.*, 1975
Choline (mouse)	166	Goldberg *et al.*, 1975
Dopamine (rat)	42	Renson, 1971
GABA (rat)	50	Enna and Coyle, 1975
Norepinephrine (rat)	22	Renson, 1971
Serotonin (rat)	46	Renson, 1971
Tryptophan (rat)	322	Renson, 1971
Tyrosine (rat)	161	Renson, 1971
Enzyme activities		
Acetylcholinesterase (mouse)	10	Carroll *et al.*, 1976
Choline acetyltransferase (mouse)	25	Carroll *et al.*, 1976
GABA-Transaminase (rat)	10	Sims and Pitts, 1970
Glutamic acid decarboxylase (rat)	13	Sims and Pitts, 1970
Monoamine oxidase (rat)	34	Renson, 1971
Tryptophan-5-hydroxylase (rat)	83	Renson, 1971

Nach NOMURA, Y. et al. (1980) durchläuft das noradrenerge System einen komplexen Reifungsverlauf, bis der "erwachsene" Zustand erreicht ist. So zeigte z.B. KELLOGG, C. et al.(1972 u. 1974 zit. in NOMURA, Y. et al. 1980), dass bei der Ratte funktionell NE enthaltende Neurone im Alter von 4 Tagen im Cortex und im Hirnstamm vorhanden sind, nicht aber vor dem 28.Lebenstag im Diencephalon.

Nach FERGUSON, H.B. et al.(1979) gibt es

Psychophysiologische,
neurochemische und
Tier-Modelle der Hyperaktivität.

1.) Psychophysiologische Modelle

Die meisten Modelle erklären die Hyperaktivität mit einer Anomalie im "arousal level or arousal function(s) of the CNS". Dabei sind im allgemeinen die Beziehungen zwischen Gehirnstruktur und psychologischer Funktion vage definiert.

In der folgenden Tabelle 16 sind die verschiedenen Modelle gemäss Lage und Art der Störung aufgeführt."

Tabelle 16:

Klassifizierung der Hyperaktivitäts-Modelle nach Lage und Art der Störung

(nach FERGUSON, H.B. et al. 1979)

Nature of dysfunction	Site of dysfunction		
	Cortical	Subcortical	Not specified
Overarousal	Dykman et al. (1971) Buckley (1972)	Kahn and Cohen (1934) Laufer, Denhoff, and Solomons (1957) Wender (1976)	Freibergs and Douglas (1969)
Under-arousal	Bradley (1937) Dykman et al. (1972)	Stewart (1970) Werry and Sprague (1970) Satterfield et al. (1974)	
Inhibitory deficit	Knobel, Wolman, and Mason (1959) Clements and Peters (1962) Dykman et al. (1971)	Satterfield et al. (1974)	Shetty (1971b) Conners (1976)

Das Verhalten hyperaktiver Kinder, besonders ihr schlechtes Abschneiden bei psychologischen Tests, kann sowohl als Resultat eines hypo- als auch eines hyperarousal des ZNS erklärt werden. Nur durch psychophysiologische Techniken kann die Frage geklärt werden.
Periphere Indizes von "arousal" sind electrodermale und cardiovasculäre Parameter; Zentrale Indizes sind EEG-Veränderungen. Die grosse Zahl von Untersuchungen mit diesen Methoden ergab jedoch widersprüchliche Ergebnisse, so dass gegenwärtig noch kein Schluss gezogen werden kann über den arousal state des ZNS bei hyperaktiven Kindern.

2.) Neurochemische Modelle

Serotonin Deficit Hypothese

COLEMAN (1971) stellte die Hypothese auf, dass niedrige 5-HT-Spiegel im Gehirn Hyperaktivität bewirken.
Doch zahlreiche, auch unveröffentlichte, Untersuchungen lassen diese Hypothese nicht sehr wahrscheinlich erscheinen.

Catecholamin-Hypothesen

Es gibt zwei Catecholamin-Hypothesen:
Nach WENDER (1974) soll MBD auf einer funktionellen Mindertätigkeit der NE-Systeme beruhen. Nach SHAYWITZ et al. (1976) soll ein DA-Mangel vorliegen.

Auch diese Hypothesen sind unbewiesen.

Hyperaktivität kann bei Ratten verschieden induziert werden (hier nicht berücksichtigt ist die durch Nahrungs- oder Trinkwasser-Komponenten induzierte Hyperaktivität, vgl. hierzu III.2.2, S.321) (Tab. 17).

Tabelle 17:
Tierexperimentell induzierte Hyperaktivität x)

1. 'Dopaminergic' hyperactivity syndrome
   - L-Dopa + MAO inhibitor
   - Amphetamin
   - Methylphenidat
   - Apomorphin
   - Cocain
   - Direkte DA-Applikation
2. DA-Entleerungstheorie der Hyperaktivität
   - Läsionen
   - 6-Hydroxydopamin + Desipramin
   - 6-Hydroxydopamin
3. NE
4. 'Serotonergic'
   - Tryptophan oder 5-Hydroxytryptophan + MAO inhibitor
   - 5-Methoxy-N,N'-Dimethyltryptamin (oder andere Tryptamin-Derivate)
5. Serotonin-Entleerung
   - p-Chlor_phenylalanin
   - Median raphé nuclei lesions
6. Acetylcholin
7. Chronische Gabe von Neuroleptika
   - α- Flupentixol
8. Blei
9. Ventral tegmental area syndrome
10. Postenzephalitis nach Virusinfektion
11. Unterernährung
12. Social deprivation - isolation
13. Kohlenmonoxyd
14. Züchtung hyperaktiver Stämme
15. Ungeschützte Fernsehkathoden

x) Die einzelnen Punkte werden auf den folgenden Seiten kommentiert.

ad 1: 'Dopaminergic' hyperactivity syndrome

L-Dopa und ein MAO-Hemmer erhöhen im Gehirn die DA-Synthese mit nachfolgendem 'spill-over' von DA von den Nervenendigungen auf die postsynaptischen DA-Rezeptoren, mit einem resultierenden Anstieg der funktionellen Aktivität von DA (GRAHAME-SMITH,D.G. 1978).
Erhöhte lokomotorische Aktivität nach hoher L-Dopa-Gabe korrespondierte mit einem Anstieg der DA-Spiegel im Gehirn, während die NE-Spiegel nicht merklich angestiegen waren (EVERETT,G.M. et al. 1962 in HERMAN,Z.S. 198o).
L-Dopa induzierte Hyperkinesie samt Amphetamindyskinesie und andere hyperkinetische Bewegungsstörungen scheinen eine erhöhte Aktivität des dopaminergen Systems im Striatum widerzuspiegeln (GOETZ, C.G. et al. 1979).

Amphetamin fördert die Freisetzung von DA aus den präsynaptischen Nervenendigungen auf die postsynaptischen Rezeptoren (GRAHAME-SMITH,D.G. 1978).
COSTA (1972 in SILVERMAN, P. 1978) fand nach i.v. Gabe von 0,3 mg/kg KG d-Amphetamin eine selektiv erhöhte Aktivität von Ratten im Photozellkäfig und ein erhöhtes turnover von DA im Striatum.
Zur Induzierung von Hyperaktivität bei Ratten ist d-Amphetamin viel wirksamer als das l-Isomere (WENDER, P.H. 1972).
Aus Studien bei Nagern ist bekannt, dass d-Amphetamin die Nervenimpulsaktivität in dopaminergen Neuronen einschliesslich der nigrostriatalen Bahnen reduziert und die Tyr-Hydroxylase hemmt (SHETTY, T. et al. 1976).
Eine typische Dosis-Wirkungs-Kurve der motorischen Aktivität von Mäusen nach oraler Dosis von d-Amphetamin zeigt die folgende Abbildung 9 (nach SIMON et al. 197o in SILBERGELD, E.K.1977):

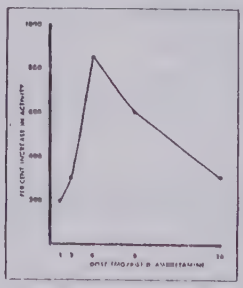


Abbildung 9: Motorische Aktivität von Mäusen in Abhängigkeit von der oralen d-Amphetamin-Dosis (nach SIMON et al.197o in SILBERGELD,E.K. 1977)

Die Pharmakologie der Amphetamine auf das Verhalten bei Tieren hängt vom Verhaltenszustand bei der Gabe ab (SILBERGELD, E.K. 1977).
d-Amphetamin fördert die Freisetzung und blockiert die Wiederaufnahme von DA an den präsynaptischen Endigungen. Das hyperkinetische Verhalten ist charakteristischerweise von einer Hyperfunktion des dopaminergen Systems begleitet (SNEAD, O.C. 1977).

Methylphenidat wirkt wie Amphetamin. Beide blockieren auch die DA-Wiederaufnahme (GRAHAME-SMITH, D. G. 1978).

Apomorphin wirkt als direkter DA-Agonist (GRAHAME-SMITH, D. G. 1978).

Nach i.v. Gabe von 3 mg/kg KG Cocain fand COSTA (1972 in SILVERMAN, P. 1978) eine selektiv erhöhte Aktivität von Ratten im Photozellkäfig und ein erhöhtes turnover von DA im Striatum.

Intracerebroventrikuläre (i.c.v.) Gabe von DA in niedriger Dosis (5 bis 10 µg) führt bei Ratten zu einem Anstieg der lokomotorischen Aktivität. 10fach höhere Dosen bewirken anfänglich eine Abnahme der lokomotorischen Aktivität mit Zeichen von Erstarrung (stupor), anschliessend kommt es zu aufgeregtem Verhalten (excitation behavior). Bei Mäusen steigt nach i.c.v. Gabe von 0, 1 oder 1 µg DA die lokomotorische Aktivität, nach 1 µg DA kommt es auch zu Tremor. 10 µg DA führen zu stereotypem Verhalten (HERMAN, Z.S. 1975 in HERMAN, Z.S. 1980)
Intrahypothalamische oder intrastriatale Injektion von 59 µg DA führt bei Ratten zu Hyperaktivität (HERMAN, Z.S. 1980).

Dieses 'dopaminerge Syndrom' ist also in seiner schwächsten Form durch scheinbar ziellos erhöhte lokomotorische Aktivität charakterisiert. Bei höheren Dosen oder längerer Gabe kommt es zu stereotypem Verhalten, das schliesslich in "Hyperaktivität", im Sinne von erhöhter ambulatory locomotor activity, übergehen kann.
Nach IVERSEN, L.L. (1975) und JACKSON et al. (1975) (beide in GRAHAME-SMITH D.G. 1978) ist für die dopaminerg vermittelte lokomotorische Aktivität das mesolimbische System und beim stereotypem Verhalten das nigrostriatale System überstimuliert.

ad 2: DA-Entleerungs-Theorie der Hyperaktivität
Durch Läsionen im Nucleus caudatus (vorherrschender Neurotransmitter DA) konnte bei Tieren Hyperaktivität induziert werden, welche in einem Falle durch Methylphenidat dramatisch reduziert werden konnte.
Die bei Ratten durch DA-Entleerung induzierte Hyperaktivität ist durch kleine Dosen d-Amphetamin reversibel. Dieselbe kleine Dosis produziert bei den Kontrollen gesteigerte motorische Aktivität (MARGOLIN, D.I. 1978).

Die intracisternale Gabe von 6-Hydroxydopamin, gefolgt von i.p. Gabe von Desipramin führte bei der neugeborenen Ratte zu einer selektiven DA-Entleerung ohne Serotonin- oder NE-Entleerung. Die Folge der totalen DA-Entleerung des Gehirns war eine gesteigerte motorische Aktivität während der Jugend der Ratte. Darüberhinaus zeigten diese Tiere verschlechtertes Lernen einfacher avoidance-Aufgaben, was bis zum Erwachsensein anhielt. Die gesteigerte motorische Aktivität verringerte sich jedoch während 3 oder 4 Lebenswochen (MARGOLIN, D.I. 1978).
Nach einer anhaltenden, aber mässigen Entleerung des Gehirn-DA durch Injektion von 6-Hydroxydopamin kommt es bei der jungen Ratte zu Verhaltensstörungen (SHAYWITZ et al. 1976 in FERGUSON, H.B. et al. 1979).
Die intracisternale Gabe von 6-Hydroxydopamin bei 5 Tage alten Ratten, die mit Desipramin vorbehandelt worden waren, führte zu Hyperaktivität, die zwischen der 2. und 3. Lebenswoche zu beobachten war. Das maze-Lernen war verschlechtert. Die DA-Spiegel im Gehirn waren entleert, nicht jedoch die NE-Spiegel im Gehirn. (SHAYWITZ 1976 und 1978 in ROBBINS, T.W. et al. 1979). Wurden die Tiere nicht mit Desipramin vorbehandelt und

erfolgte die 6-Hydroxydopamin-Injektion am 1. Lebenstag, so zeigte sich die Hyperaktivität der Tiere mit 6 bis 8 Wochen (SORENSON et al. 1977 in ROBBINS,T.W. et al. 1979). Nach intracisternaler Gabe von 6-Hydroxydopamin bei 5 Tage alten Ratten ohne Vorbehandlung mit Desipramin fand sich keine Hyperaktivität. Das Gehirn war an DA und an NE entleert (EASTGATE et al. 1978 in ROBBINS,T.W. et al. 1979). Die Gabe von 6-Hydroxydopamin an reife Ratten verursachte Hypoaktivität und ebenfalls Entleerung des Gehirns von DA und NE (ZIGMOND et al. 1977 in ROBBINS, T.W. 1979).
Die Zerstörung dopaminerger Bahnen bei sich entwickelnden Nachkommen durch 6-Hydroxydopamin führt zur Entleerung der Gehirn-DA und zur Hyperaktivität (SHAYWITZ, S.E. et al. 1978)
Im Gegensatz dazu war nach i.c.v. oder intracisternaler Injektion hoher Dosen von 6-Hydroxydopamin, was zu einer Degeneration der NE- und der DA-Neurone führte, die lokomotorische Aktivität von Tieren unverändert (IVERSEN,L.L. et al. 197o in HERMAN,Z.S. 198o).

Die Ergebnisse von ANDEN,N.E. et al. (1973 in HERMAN,Z.S. 198o) deuten darauf hin, dass DA die lokomotorische Aktivität vermittelt, NE aber die DA-Funktion modulieren kann (vgl. auch IVERSEN,S.D. et al.1975b).

ad 3: NE
Nach intracerebraler Injektion von NE kam es je nach "Ausgangsaktivität" der Tiere und applizierter Dosis zur Erhöhung oder zur Abnahme der lokomotorischen Aktivität. 5 Minuten nach Injektion war nur noch 1/6, zwei Stunden nach Injektion nur noch 1/5o des injizierten NE im Gehirn. Es erreicht also nur ein geringer Teil nichtmetabolisierten Amins die Gehirnstrukturen (HERMAN,Z.S. 197o und 1974 in HERMAN, Z.S. 198o).

SNYDER, S.H. et al.(197o)fanden durch Vergleich der biochemischen und Verhaltenswirkungen der d- und l-Isomeren des Amphetamin, dass die lokomotorische Hyperaktivität durch NE vermittelt wird.
Auch nach ARNOLD (1976 in BERGER, E. 1977) soll die locomotion durch NE vermittelt werden.
Nach JATZKEWITZ, H.(1978) ist die Steigerung der lokomotorischen Aktivität an die Stimulierung von NE-Rezeptoren geknüpft.

ad 4: 'Serotonerges' Hyperactivity Syndrom
L-Trp oder L-5-Hydroxy-Trp und ein MAO-Hemmer erhöhen die Serotonin-Konzentration im Gehirn sehr stark, und man nimmt an, dass Serotonin zusätzlich zu den 5-HT-Nervenendigungen auch die postsynaptischen 5-HT-Rezeptoren erregt.

5-Methoxy-N,N'-Dimethyl-Tryptamin soll als 5-HT Agonist wirken,und andere Tryptamin-Derivate sollen ein ähnliches Hyperactivity Syndrom induzieren.
Dieses Syndrom unterscheidet sich in dem Ausmass gewisser stereotyper Verhaltensweisen vom 'dopaminergen' Hyperactivity Syndrom (GRAHAME-SMITH, D.G. 1978).

ad 5: Serotonin-Entleerungs-Hyperaktivität
p-Chlorphenylalanin hemmt die Trp-5-Hydroxylase und blockiert die 5-HT-Synthese im Gehirn, erniedrigt also die Serotonin-Konzentration, und führt zu erhöhter lokomotorischer Aktivität (JACOBS, B.L. et al. 1977 in GRAHAME-SMITH D.G. 1978).
Mit p-Chlorphenylalanin lässt sich der Serotonin-Spiegel im Gehirn selektiv senken. p-Chlorphenylalanin wirkt als irreversibler Hemmer der Trp-Hydroxylierung.
Eine Verminderung der Serotonin-Konzentration auf 1o % des Normalwertes bewirkt nur geringe Veränderungen im Gesamtverhalten, sieht man von einer erhöhten Irritabilität ab (SEILER,N. et al. 1971).
JACOBS,B.L. et al.(1977 in GRAHAME-SMITH D.G. 1978) fanden nach Läsionen des median raphé nucleus erhöhte lokomotorische Aktivität.

ad 6: Acetylcholin
BENESOVA(1974 in SILBERGELD, E.K. 1977) korrelierte höhere Aktivität bei Ratten mit erniedrigten Acetylcholin-Spiegeln im Dienzephalon.

Die Injektion von ACh in den Seitenventrikel des Rattenhirns reduziert die lokomotorische Aktivität (HERMAN, Z.S. 198o).

Nach niedrigen Dosen Nicotin und anticholinergen Substanzen kommt es bei der Ratte zu einer Zunahme der lokomotorischen Aktivität. Höhere Dosen Nicotin oder anticholinerger Substanzen bewirken eine Abnahme der lokomotorischen Aktivität (HERMAN,Z.S. 198o).
Aber bei direkter Applikation cholinerger oder anticholinerger Substanzen in diskrete Gebiete des Gehirnes können jedoch die entgegengesetzten Verhaltensweisen hervorgerufen werden (SEPINWALL, J. 1969 in HERMAN,Z.S. 198o).

ad 7: Chronische Gabe von Neuroleptika, z.B. α-Flupentixol
Neuroleptika blockieren in bestimmten Gebieten des Gehirns die Wirkung von DA auf die DA-sensitive Adenylat-Cyclase. Nach chronischer Gabe kommt es zu einer Erhöhung der dopaminergen Verhaltensaktivität. (GRAHAME-SMITH,D.G. 1978).

ad 8: Blei
Ratten,deren Mütter während der Säugzeit Pb-haltiges Futter frassen,zeigten ab der 4.Lebenswoche erhöhte lokomotorische Aktivität, Aggressivität und exzessives stereotypes Verhalten. Gleichzeitig hatte die Gesamtmenge an DA im Gehirn um 2o % abgenommen (SAUERHOFF, M. et al. 1973 in GRAHAME-SMITH, D.G. 1978).
Pb-Gabe an entwöhnte Mäuse führt nach SILBERGELD et al.(1974 in ROBBINS, T.W. et al. 1979) zu Hyperaktivität.
Bei Tieren wurde durch Pb Hypomotilität, abwechselnd Hypo- und Hypermotilität und Hypermotilität induziert, zusätzlich Störungen im Lernverhalten und in der Motivation.
Bei der Pb-induzierten Hyperaktivität soll ein Fehler in der Balance zwischen cholinergem und aminergem System, die sich normalerweise gegenseitig bei der Kontrolle der motorischen Funktion beeinflussen, vorliegen. Pb scheint die cholinerge Funktion zu hemmen und die aminerge zu erhöhen. Die chronische Pb-induzierte Hemmung der Acetylcholin-Freisetzung führt wahrscheinlich zu einer Überempfindlichkeit der cholinergen Rezeptoren (SILBERGELD, E.K. 1974a und 1977).

Durch chronische Pb-Belastung von Geburt an lässt sich Hyperaktivität bei Ratten induzieren (LOCH, R.K. et al. 1978).
Nach SOBOTKA et al. (1976 in ROBBINS, T.W. et al. 1979) kam es nach postnataler Pb-Belastung bei Ratten zu keiner Hyperaktivität.
FERGUSON, H.B. et al. (1979) beschrieben erhöhte motorische Aktivität nach chronischer Pb-Aufnahme bei sich entwickelnden Ratten.

ad 9: Ventral tegmental area syndrome
Durch mechanische Läsionen oder 6-Hydroxydopamin-Mikroinjektionen in das ventrale mesencephale Tegmentum (VMT) wird die A 10-Gruppe der dopaminergen neuronalen Zellkörper zerstört (vgl. die Abb. 1, S. 88) was zu einem starken Anstieg der lokomotorischen Aktivität, verringerter Frustrationstoleranz, dem Unvermögen, eine passive avoidance-Aufgabe zu erlernen, aber keiner erhöhten Exploration im open-field und einem underaroused-Zustand mit nicht umweltangepasstem Verhalten führt (LE MOAL, M. et al. 1976 in GRAHAME-SMITH, D.G. 1978). LE MOAL nimmt an, dass dies VMT-A 10 area syndrome dem Minimal Brain Dysfunction Syndrom ähnlich ist.

ad 10: Postenzephalitis nach Virusinfektion
Nach intracerebraler Inokulation spezifischer Viren bei neugeborenen Ratten kam es zur Hyperaktivität und verschlechtertem maze-Lernen bei den reifen Ratten (MURPHREE et al. 1971 in ROBBINS, T.W. et al. 1979).
Auch LOCH, R.K. et al. (1978) und SHAYWITZ, S.E. et al. (1978) beschreiben Hyperaktivität nach Encephalitis.

ad 11: Unterernährung
LOCH, R.K. et al. (1978) nennen Unterernährung als Tiermodell für Hyperkinesie.

ad 12: Soziale Isolierung
Ratten, die ab dem 21. Lebenstag einzeln gehalten wurden, zeigten Hyperaktivität (SAHAKIAN et al. 1975 und WEINSTOCK et al. 1978 in ROBBINS, T.W. et al. 1979).
Auch CAMPBELL et al. (1976 zit. in FERGUSON, H.B. et al. 1979) und WEINSTOCK, M. et al. (1977) beschreiben die Hyperaktivität durch soziale Isolierung der jungen Ratte von den anderen Ratten.

ad 13: Kohlenmonoxyd
Bei neugeborenen Ratten wurde durch CO eine Anoxie induziert, die sich bei den reifen Tieren als Hyperaktivität äusserte (CULVER, B.W. et al. 1974 und 1976; NORTON , S. et al. 1976).

ad 14: Züchtung hyperaktiver Stämme
Aus einer normalen Population wurden die Mäuse selektiert, die hyperaktiv waren (GLICK et al. 1973 in ROBBINS, T.W. et al. 1979).
Bei 6 Rattenstämmen war die Motilität umgekehrt korreliert mit der Tyr-Hydroxylase-Aktivität sowohl im Striatum als auch im Mittelhirn.
Bei den aktivsten und den passivsten dieser Stämme bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen Motilität und Sensitivität der adrenergen Rezeptoren (NE-induzierte Adenylat-Cyclase-Aktivität) im Mittelhirn und im Nucleus caudatus (SILBERGELD, E.K. 1977).

ad 15: Ungeschützte Fernsehkathoden

HARTLEY (1974 zit. in ROSS, D.M. et al. 1976) zeigte, dass Ratten, die vor einen Farbfernseher mit ungeschützten Standardkathoden gesetzt wurden, innerhalb von 3 bis 1o Tagen hyperaktiv wurden, und bei andauernder Strahlenaussetzung bis zum 3o. Tag hyperaktiv blieben, dann lethargisch wurden und starben.
Ratten, die unter denselben Bedingungen, aber mit geschützten Kathoden gehalten wurden, zeigten keine Veränderungen im Verhalten oder im physischen Wohlergehen.
Diese Befunde wurden im selben Labor in zwei nachfolgenden Studien repliziert.

Nach GORELICK, D.A. et al. (1975) spielen beim Lernen 3 Typen von Catecholamin-Systemen eine Rolle:

1. Ein α-adrenerges behavioral activating system mit den Zellkörpern im locus coeruleus, mit den Axonen im medialen Vorderhirnbündel und den Synapsen im limbischen Vorderhirn (einschliesslich Amygdala), Hypothalamus und Neocortex.
2. Einem dopaminergen behavioral activating system, das aus 2 Komponenten besteht, einem mit den Zellkörpern um den N. interpenduncularis (vgl. die Abb. 4 ,S. 93) und mit Axonen in der substantia nigra und über das mediale Vorderhirnbündel in Hypothalamus und Proenzephalon; und einem mit den Zellkörpern in der substantia nigra und Axonen, die ins Striatum führen.
3. Einem β-adrenergen behavioral inhibiting system mit Synapsen in der basolateralen Amygdala.

Bei der Aufrechterhaltung des avoidance behavior spielt DA eine elementare Rolle, für das Verhalten durch positive Verstärkung sind DA und NE wichtig (SEIDEN, L.S. et al. 1977 in HERMAN, Z.S. 198o).

Die exploratorische Aktivität wird durch 6-Hydroxydopamin verringert. 6-Hydroxydopamin bewirkt eine dosenabhängige Abnahme bis zum völligen Ausbleiben der avoidance response (HERMAN, Z.S. 198o).

II.6 Nahrung und HKS

Kindliche Hyperaktivität und learning disabilities sind oft Folge einer Nahrungsmittelallergie (ROSS, D.M. et al. 1976; BRENEMAN, J.C. 1978; RAPP, D.J. 1979; TRYPHONAS, H. et al. 1979a). Wobei man auch bei der food allergy zwischen dem sofortigen, Ig E vermittelten und dem verzögerten, meist dosisabhängigen Typ unterscheidet. Abgegrenzt werden muss die Idiosynkrasie.
Bekanntestes Beispiel einer food allergy vom verzögerten Typ ist die Milchallergie kleiner Kinder (vgl. z.B. WENDER, E.H. 1979a).
FEINGOLDs Hypothese, dass kindliche Hyperaktivität und learning disabilities durch Food Additives hervorgerufen werden, ist unten ein eigenes Kapitel gewidmet (vgl.II.6.2.1, S. 137). Feingold glaubt nicht, dass die Verhaltensänderungen auf einem allergischen Mechanismus beruhen, sondern vielmehr auf einer Sensibilität gegenüber der chemischen Substanz Food Additive (WENDER, E.H. 1979a).

Nach WENDER, E.H. (1979a) muss man zwischen food allergy und food sensitivity unterscheiden (vgl. auch S. 138):
"Im Gegensatz zur food allergy sind die Symptome der food sensitivity sehr variabel und können das Verhalten einschliessen oder solche unspezifischen Symptome wie rasches Ermüden, chronische Schmerzen und Leiden. Man vermutet, dass die food sensitivity nicht über allergische Mechanismen erfolgt. Statt dessen sollen die Symptome spezifische Reaktionen auf die in den Lebensmitteln enthaltenen Chemikalien sein. Wobei diese Reaktionen nur bei empfindlichen Personen auftreten, wahrscheinlich auf der Basis ererbter biochemischer Merkmale. Da diese spezifischen chemischen Reaktionen nicht durch objektive Tests demonstriert werden können, ist die Existenz der food sensitivity sehr umstritten." Nach Meinung von WENDER, E.H. (1979a) kann food sensitivity nur mit Placebokontrollen genau diagnostiziert werden.

197o folgerten KITTLER und BALDWIN (zit. in RAPP, D.J.1979), dass einige Kinder mit minimal brain dysfunction eine Allergie hätten, die auf Diät anspräche, denn sie hatten die Ähnlichkeit der Symptome bei Kindern mit minimal brain dysfunction und bei Kindern mit dem 'allergic-tension-fatigue syndrome', letzteres umfasst Symptome wie hyperactivity, restlessness, fatigue, clumsiness, irritability, hostility, aggression, nasal allergies, muscleaches, headaches und intestinal complaints, erkannt (vgl. auch CROOK, W.G. 1975).

Noch 1976 verneint das ICGH eine Beziehung zwischen Hyperkinesie und Allergie oder Intoleranz gegen Nahrungsmittel. Doch finden sich in der Literatur zahlreiche Berichte über die erfolgreiche Behandlung von wohl allergie-bedingter Hyperaktivität und learning disabilities mit den verschiedensten Eliminationsdiäten, die die für Hyperaktivität potentesten Allergene wie Milch, Zucker, Schokolade, Eier, Mais, Weizen und artificial food colorings nicht enthalten (WEISS, J.M. et al. 1971; HAWLEY, C. et al. 1974a u.b, 1976; HOFFER, A. 1974; MILLMAN, M. et al. 1976; BRENEMAN, J.C. 1978; CROOK, W.G. 1978a u.b u.c, 1979d; QUINN, P.O. 1978; HUGHES, E.C. et al. 1979 ; PRINZ, R.J. et al. 198o) oder über Hyposensibilisierungs-Therapie (RAPP, D.J. 1979).

Unverträglichkeitsreaktionen gegen Lebensmittelfarbstoffe sind von Tartrazin (hier besteht bei den Patienten meist auch Unverträglichkeit gegen Aspirin (vgl. auch NOID, H.E. et al. 1974)), Gelborange S, Ponceau 4R (C.I.No. 16255, E 124, Monoazo, ADI-Wert: O-O,15 mg/kg KG), Amaranth, Annatto extract (C.I.No. 7512O, E 16O b, Carotinoid, ADI-Wert: O-2,5 mg/kg KG (BERICHT ... 1979)), Food Red 17, Brillantblau FCF und Erythrosin bekannt (vgl. auch II.6.2.1, S.138) (BERGLUND, F. 1978; MIKKELSEN, H. et al. 1978).

Zahlen über die Häufigkeit von food color -Intoleranz sind selten in der Literatur. Für die Tartrazin-Intoleranz reichen die Angaben von 8-77% der Patienten mit Aspirin-In-

toleranz, wobei deren Häufigkeit mit 0,2 - 67% der untersuchten Population angegeben wird.
1978 waren schätzungsweise 2000 der 8 Millionen Schweden (= 0,025% aller Einwohner) gegen Tartrazin empfindlich (BERGLUND, F. 1978).

Über das Ausmass von Überempfindlichkeitsreaktionen auf food colors und ihre mögliche Bedeutung bei HKS ist also gegenwärtig noch nicht das letzte Wort gesprochen.

Auch der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EG hat in seiner Stellungnahme über einige färbende Stoffe in Lebensmitteln vom 23. März 1979 "einen Vorbehalt hinsichtlich der Hinzufügung von jeglichen färbenden Stoffen, die überempfindliche Reaktionen hervorrufen könnten", gemacht. Der Ausschuss prüft zur Zeit den "Gegenstand der Überempfindlichkeit gegenüber Lebensmittelzusätzen" (BERICHT ... 1979).

II.6.1 Beeinflussung der Konzentrationen an zentralnervösen Transmittern durch Nahrungsbestandteile

Nahm man früher an, dass das erwachsene Gehirn weitgehend unbeeinflusst ist von Änderungen der Nahrungszufuhr, wenn man von den Wirkungen von Toxinen und von Vitaminmangel absieht, so weiss man jetzt, dass die durch die Nahrungsaufnahme bedingten normalen Schwankungen in der Verfügbarkeit von Trp, Tyr und Cholin einen grossen Einfluss auf die Syntheserate von Serotonin, Catecholaminen und Acetylcholin in den Neuronen im ZNS ausüben ("open loop"-Kontrolle) (vgl. auch WURTMAN, R.J. et al. 197o, 1972, 1974a u.b, 1975, 1976, 1978 u. 1979; FERNSTROM, J.D. et al. 1973, 1974a u.b, 1978 u. 1979; BRASE, D.A. et al. 1975; ICGH 1976; PARDRIDGE, W.M. 1977; GROWDON, J.H. et al. 1979a u.b).

Der Gehalt der Nahrung an den eigentlichen Transmittern (vgl. ASKAR, A. 1973, 1976, 1977 u. 1978) hat jedoch keine Bedeutung für zentralnervöse Reaktionen, da diese Substanzen, wie erwähnt, die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden.

Man nimmt heute an, dass serotonerge (und vielleicht cholinerge) Neurone als "Sensoren" wirken, die die anderen Neurone über den allgemeinen metabolischen Zustand des Körpers - also über die Aminosäure-Muster im Plasma oder die Cholin-Konzentrationen - informieren.

Welche Vorteile diese "open loop"-Kontrolle der Neurotransmittersynthese für die Evolution brachte, ist unklar.

Das Phänomen der "precursor dependence" liefert eine neue Therapiemöglichkeit der psychiatrischen und neurologischen Krankheiten, bei denen es an einem spezifischen, diätabhängigen Transmitter mangelt, die sog. dietary neurotransmitter precursor therapy (s. u. S. 135).

Zu beachten ist jedoch, dass nicht alle Neurotransmitter einer Kontrolle durch die Vorstufen (precursor dependence) unterliegen. Erwiesen ist dies bislang für Serotonin, DA,

NE und ACh (GROWDON, J.H. et al. 1979a u.b).

Zur Prüfung, ob ein bestimmter Neurotransmitter einer Kontrolle durch die Nahrung unterliegt, muss nach WURTMAN 1978 (zit. in NEWBERNE, P.M. et al. 1978) folgendes gezeigt werden:

1) Die Neurone im Gehirn können die Transmittervorstufe nicht aus Glucose oder einem anderen primären Energieträger synthetisieren.
2) Das Gehirn kann die Vorstufe aus dem Blut aufnehmen. Das Aufnahmesystem, das innerhalb der Gehirnkapillaren, also der Blut-Hirn-Schranke liegt, sollte nur eine geringe Affinität für die Vorstufe haben, damit die Aufnahme entsprechend der an- und absteigenden Plasmaspiegel der Vorstufe erfolgen kann.
3) Die Plasmaspiegel des Präkursors müssen normalerweise steigen und fallen, insbesondere als Antwort auf das Essen oder Fasten oder die Sekretion verschiedener Hormone.
4) Auch das Enzym, das in den Neuronen den Präkursor in den eigentlichen Neurotransmitter umwandelt, soll eine geringe Affinität für den Präkursor besitzen (und so normalerweise mit weniger als maximaler Wirksamkeit arbeiten).
5) Innerhalb des Neurons sollten keine geschlossenen feedback loops wirksam sein, um die Neurotransmitterspiegel konstant zu halten (wenn beispielsweise hohe Konzentrationen des Neurotransmitters innerhalb des Neurons das Enzym hemmen, das seine Synthese katalysiert, dann könnte ein Anstieg der Präkursorspiegel keine ausgedehnte Beschleunigung in der Synthese des Transmitters verursachen).

Eine Studie von FERNSTROM, J.D. et al. (1979) legt nahe, dass auch beim Menschen, wie beim Tier, die Aufnahme von

Kohlenhydraten und Proteinen mit der Nahrung die Monoaminsynthese im Gehirn beeinflussen.

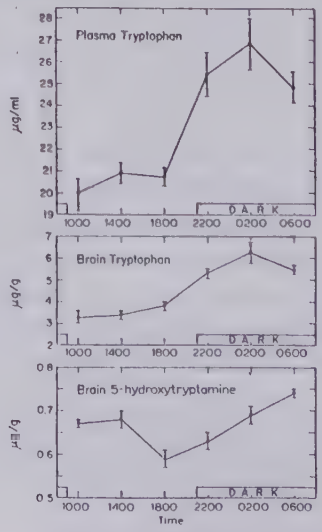
Im einzelnen sieht die Kontrolle der Neurotransmittersynthese durch die Nahrung folgendermassen aus (NEWBERNE, P.M. et al. 1978; GROWDON, J.H. 1979b):

1) Serotonin

Mit einem Aufnahmesystem, das es mit anderen neutralen Aminosäuren teilt, wird die essentielle Aminosäure Trp ins Gehirn aufgenommen.

Die Gehirn-Trp-Spiegel und die Spiegel der meisten anderen Aminosäuren zeigen charakteristische 24h-Rhythmen, die nicht wirklich endogen und circadian sind, sondern zum grossen Teil nahrungsabhängig. Beim Menschen, der drei Mahlzeiten täglich zu sich nimmt, sind die Plasma-Trp-Spiegel morgens zwischen 2 und 5 Uhr am niedrigsten; sie steigen dann um 50 bis 80% an, um am späten Vormittag oder am frühen Nachmittag ein Plateau zu erreichen. Bei Ratten kommen tiefster Punkt und Gipfel wegen des nächtlichen Fressens 8 - 10 Stunden später (vgl. die Abb. 1o von FERNSTROM, J.D. et al. 1974b).

Abbildung 10: Tagesgänge der Trp- und Serotonin-Spiegel in Plasma und Gehirn (nach FERNSTROM, J.D.et al.1974b)



Daily rhythms in plasma tryptophan, brain tryptophan, and brain 5-hydroxytryptamine. Groups of ten rats kept in darkness from 2100 to 0900 were killed at intervals of four hours. Vertical bars indicate S.E.M.

Geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Serotoninsynthese ist die 5-Hydroxylierung von Trp durch die Trp-Hydroxylase (vgl. II.5, S. 100). Die Trp-Hydroxylase ist bei normaler Konzentration von Trp im Gehirn nicht vollständig mit Substrat gesättigt. Deshalb können Änderungen des Gehirn-Trp-Spiegels über eine Modifizierung der Sättigung der Trp-Hydroxylase die Gesamtsynthese von Serotonin kontrollieren. Jene dem Gehirn verfügbare Menge an Trp wird von drei Faktoren reguliert:

a) dem Plasma-Spiegel von Trp
b) dem nutritional state des Tieres und
c) den Plasmakonzentrationen der anderen neutralen Aminosäuren.

ad a):
Als essentielle Aminosäure stammt Trp letztlich immer aus der Nahrung. Im Blut sind 10-20% des Trp frei, die restlichen 80-90% locker an Albumin gebunden, wobei die Bindung von Trp an Albumin umgekehrt korreliert ist mit dem Plasmaspiegel der Freien Fettsäuren(PARDRIGE, W.M. 1977; RIEDERER, P. 1978). Beide Formen des Trp stehen für die Serotoninsynthese im Gehirn zur Verfügung, da das Trp-Transportsystem der Blut-Hirn-Schranke eine grössere Affinität für freies Trp hat als Albumin (GROWDON, J.H. et al. 1979a).

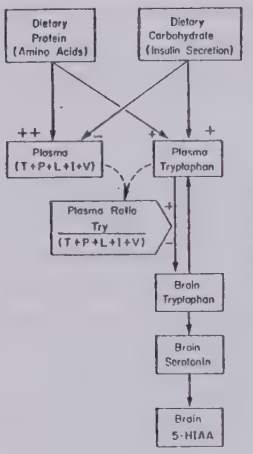
ad b):
Exogen zugeführtes oder infolge eines Kohlenhydrat-reichen Mahles sezerniertes Insulin senkt die Plasmakonzentrationen der anderen neutralen Aminosäuren, erhöht damit das Verhältnis Trp/neutrale Aminosäuren, folglich kann mehr Trp ins Gehirn transportiert und in Serotonin umgewandelt werden. Beim Menschen wird die Plasmakonzentration von Trp durch Insulin nicht verändert, während sie bei der Ratte erhöht wird (WURTMAN, R.J. et al. 1976; PARDRIGE, W.M. 1977).

ad c):
Die Serotoninsynthese im Gehirn kann durch Protein in der Nahrung unterdrückt werden.

Normalerweise hängt der Trp-Gehalt im Gehirn des intakten, unbehandelten Tieres vom Verhältnis der Plasmakonzentration von Trp zur Summe der Konzentrationen der anderen grossen neutralen Aminosäuren, die mit Trp um die Aufnahme ins Gehirn konkurrieren, also von Trp, Phe, Leu, Ile und Val, ab (vgl. die Abb. 11 von FERNSTROM in GROWDON, J.H. 1979b):

Abbildung 11:

Einfluss neutraler Aminosäuren auf die Serotonin-Synthese im ZNS (hypothetisch) (nach FERNSTROM in GROWDON, J.H. 1979b)



Proposed sequence describing diet-induced changes in brain serotonin concentration in the rat: The ratio of tryptophan to tyrosine (T) plus phenylalanine (P) plus leucine (L) plus isoleucine (I) plus valine (V) in the plasma is thought to control the tryptophan concentration in the brain.

Die Geschwindigkeit, mit der das Plasma-Trp ins Innere der Gehirnzelle gelangt, hängt erstens vom Transport durch die Blut-Hirn-Schranke und zweitens vom Transport durch die Gehirnzellmembran ab. Da der Aminosäure-Transport durch die Plasmamembranen von Nervenendigungen und neuronalen Zellkörpern schneller erfolgt als der durch die Blut-Hirn-Schranke, ist letzterer der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Aufnahme des Trp aus dem Plasma ins Gehirn.
Als Index für die Aufnahme von Trp ins Gehirn müssten die Plasmaspiegel an freiem und gebundenem Trp, die Plasmaspiegel der grossen neutralen Aminosäuren, Plasmaalbumin und die Konzentrationen an Freien Fettsäuren

gemessen werden, ferner v_{max} für das Blut-Hirn-Schranken-Aufnahmesystem für Trp und andere grosse neutrale Aminosäuren, was beim Menschen nicht möglich ist (WURTMAN, R.J. et al. 1979).

Der absolute Spiegel von Trp im Plasma korreliert also nicht notwendigerweise gut mit dem Trp-Spiegel im Gehirn.

Das Protein beinahe aller Lebensmittel enthält relativ wenig Trp (0,5-1,5%). Deshalb verzögert ein proteinreiches Mahl die Aufnahme von Trp ins Gehirn durch einen unverhältnismässigen Anstieg der Plasmakonzentrationen der anderen Aminosäuren, die mit Trp um die Aufnahme konkurrieren.
Und so ist paradoxerweise das einzige Mahl, das am effektivsten die Trp- und Serotonin-Spiegel im Gehirn erhöht, eines, das keinerlei Protein enthält.
Dies trifft auch für den Feten zu. Erhielten Ratten, die über Nacht gefastet hatten, am 17. Tag der Tragzeit proteinfreies Futter (eine Kohlenhydrat-Fett-Diät), so waren zwei Stunden danach die Trp- und Serotoninkonzentrationen im Gehirn der Feten erhöht (NELSON, M.F. et al. 1981). Enthielt dieses einzige Mahl die Kohlenhydrat-Fett-Diät und die grossen neutralen Aminosäuren, aber kein Trp, oder war dieses Mahl eine Caseindiät (Trp und grosse neutrale Aminosäuren), so waren Trp und Serotonin im Gehirn der Feten erniedrigt.

Nach WURTMAN, R.J. (1978) ist ein Anstieg des Serotoningehaltes im Gehirn, ob durch Diät oder eine andere Behandlung (z.B. i.p. Injektion von Trp oder s.c. Injektion von Insulin, z.B. beim Muttertier, wodurch die Trp-und Serotonin-Spiegel im Gehirn der Feten erhöht waren (NELSON, M.F. et al. 1981)) hervorgerufen, physiologisch nur signifikant, wenn er mit einer korrespondierenden Änderung der in den synaptischen Spalt freigelassenen Neurotransmittermenge verknüpft ist. Dies hängt dann wahrscheinlich wieder von zwei Faktoren ab: der Zahl der Aktionspotentiale, die in den serotonergen Neuronen einlaufen und der Zahl der

Neurotransmittermoleküle, die pro Aktionspotential freigesetzt werden.
Prozesse, die die Zahl der Serotoninmoleküle, die auf den postsynaptischen Rezeptor wirken, herabsetzen, erniedrigen bei Tieren die flinch/jump-Schwelle.
LYTLE, L.D. et al. (1975) zeigten, dass eine nahrungsbedingte Erniedrigung des Serotoningehaltes im Gehirn (chronische Fütterung mit Mais (Trp-arm) als einziger Proteinquelle) Ratten empfindlicher für Schock machte.

Neue Studien legen nahe, dass nahrungsinduzierte Erhöhungen des Serotoningehaltes im Gehirn auch die Serotonin-Freisetzung erhöhen.

2) Catecholamine

Tyr wird durch dasselbe low-affinity unsaturated uptake system wie Trp ins Gehirn transportiert. Das für die Catecholaminsynthese (DA, NE und Epinephrin) im Gehirn verfügbare Tyr hängt vom Verhältnis seiner Plasmakonzentration zur Summe der Plasmakonzentrationen der anderen konkurrierenden neutralen Aminosäuren ab.
Das Plasma-Tyr schwankt auch während des Tages entsprechend der Nahrungsaufnahme (GROWDON, J.H. et al. 1979a u. b).

Ähnlich der Trp-Hydroxylase ist die Tyr-Hydroxylase, die spezifisch in catecholaminergen Neuronen vorkommt und die den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Catecholaminsynthese katalysiert (vgl. II.5, S. 96) in vivo nicht völlig mit Substrat gesättigt: eine Erhöhung der neuronalen Tyr-Konzentration kann die Umsetzung von Tyr in DOPA beschleunigen.

Bei der precursor dependence der Tyr-Hydroxylase bestehen Unterschiede zwischen dopaminergen und noradrenergen Neuronen. So wird wahrscheinlich die Tyr-Hydroxylase in dopaminergen Neuronen nur precursor dependent, wenn diese Neurone ihre Feuerungsrate erhöhen.

Im Gegensatz dazu kann die Gabe von Tyr sogar bei Fehlen neuronaler Erregung die NE-Synthese und NE-Freisetzung beschleunigen. Der Grund für diesen Unterschied in der precursor dependence der Tyr-Hydroxylase in dopaminergen und noradrenergen Neuronen ist gegenwärtig noch nicht bekannt (GROWDON, J.H. 1979b).

3) Acetylcholin

Die ACh-Spiegel im Gehirn schwanken im allgemeinen im Verhältnis zu den Konzentrationen an Cholin in Plasma und Gehirn. Die Cholin-Acetyltransferase (CAT), die die Acetylierung von Cholin katalysiert (vgl. II.5 , S.101) ist unter physiologischen Bedingungen nicht völlig gesättigt; deshalb kommt es bei Vermehrung der verfügbaren Mengen an Cholin zu erhöhter ACh-Bildung.
Umgekehrt sinkt bei entwöhnten Ratten, die 5 Tage lang eine Cholin-Mangeldiät bekommen haben, die ACh-Konzentration im Gehirn auf 30-35% (WURTMAN, R.J. 1978).

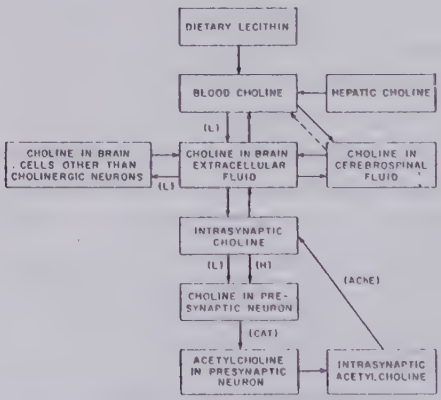
Das Gehirn kann offenbar, im Gegensatz zur Leber, Cholin nicht selbst synthetisieren, und erhält es aus dem Blut, wo es entweder dem Lecithin entstammt, das in der Leber durch schrittweise Methylierung der Äthanolamine gebildet wird oder der Nahrung, meist in Form von Lecithin (lecithinreich sind z.B. Eier, Fleisch, Fisch und Hülsenfrüchte) (ORDÓÑEZ, L.A. 1977; GROWDON, J.H. et al. 1979a u. b).

Die Plasma-Cholin-Spiegel schwanken , abhängig von dem Cholin- und Lecithingehalt der Nahrung, sehr stark. Nach der Resorption aus dem Darm zirkuliert Cholin als freie Base, in Form des Lecithins oder als Lysolecithin an Albumin gebunden. Freies Cholin wird mittels eines hochungesättigten low-affinity blood-brain barrier uptake system, ähnlich dem für neutrale Aminosäure, ins intakte Gehirn transportiert (WURTMAN, R.J. 1978; GROWDON, J.H. et al. 1979a u. b).

Dieses Aufnahmesystem in der Blut-Hirn-Schranke ist vom hochaffinen Cholin-Aufnahmesystem in cholinergen Nervenendigungen, das bei normalen Plasma-Cholin-Spiegeln beinahe gesättigt und deshalb auf nahrungsbedingte Änderungen relativ unempfindlich ist, getrennt. Da beide, das Hirnaufnahmesystem und die Cholin-Acetyltransferase hoch ungesättigt sind, führt jede signifikante Änderung des Plasma-Cholin-Spiegels zu korrespondierenden Änderungen der Cholin- und ACh-Spiegel im Gehirn (GROWDON, J.H. et al. 1979a).

Den Zusammenhang zwischen Lecithinaufnahme mit der Nahrung und ACh-Synthese zeigt folgendes Schema von GROWDON, J.H. et al. (1979a u. b) (Abb. 12).

Abbildung 12:
Abhängigkeit der ACh-Synthese im ZNS von der Cholin-Zufuhr (nach GROWDON, J.H. et al. 1979a u. b).



Model illustrating sources of choline for brain acetylcholine synthesis. Choline enters the blood either from dietary sources (primarily lecithin) or hepatic synthesis. It is transported into the brain's extracellular fluid by a low-affinity transport system (L) localized within the capillary endothelium of the blood-brain barrier. It then can be (1) taken up within terminals of cholinergic neurons by either a high-affinity (H) or low-affinity (L) transport system; (2) taken up within other brain cells by a low-affinity mechanism (L); or (3) pass into the CSF or back into the bloodstream. The choline within nerve terminals is converted to acetylcholine through the action of choline acetyltransferase (CAT); once the transmitter is released into the synaptic cleft, it is hydrolyzed to choline by the enzyme acetylcholinesterase (AChE), after which choline may again enter the presynaptic neuron via the high-affinity uptake system. Under some conditions, a low-affinity system present within cholinergic nerve terminals also may participate in choline uptake. Moreover, a part of the choline taken up within cholinergic terminals may be utilized for functions other than acetylcholine synthesis (e.g., production of lecithin for incorporation into membranes).

Diäten mit Lebensmitteln mit hohem Lecithingehalt können also die Plasma-Cholin-Spiegel signifikant erhöhen und dadurch die ACh-Synthese im Gehirn erhöhen (HIRSCH 1978 zit. in GROWDON, J.H. 1979b).

Eine diätetische Behandlung interner Erkrankungen mit Hirnbeteiligung ist nichts Ungewöhnliches. Erinnert sei an die Behandlung von Phenylketonurie mit Phenylalanin-armer Diät, die Gabe von Histidin-armer Diät bei Früherkennung einer Histidinämie, die Reduzierung von Phytansäure in der Nahrung bei Patienten mit Refsum-Syndrom (Heredopathia atactica polyneuritiformis) und den Therapieversuch beim Leberausfallskoma mit der Infusion von Aminosäure-Lösungen, die arm an aromatischen und reich an verzweigtkettigen Aminosäuren sind (GROWDON, J.H. 1979b, SCHREIER, K. 1979, SCHETTLER,G. 198o).

Über Indikationen, Strategien, Erfolge und Misserfolge der "Dietary Neurotransmitter Precursor Therapy" berichtet GROWDON,J.H., (1979b) ausführlich.
So wurden Depression und Manie, Schizophrenie, Myoclonus (insbesondere das Syndrom des posthypoxischen Intentions-Myoclonus (PHIM)), die Parkinson'sche Krankheit, Migräne, das Lesch-Nyhan-Syndrom und Schlafstörungen mit oraler Gabe der Serotonin-Präkursoren Trp oder 5-HTP behandelt. Tyrosin wurde noch nicht therapeutisch eingesetzt, doch wird seine therapeutische Wirksamkeit bei Depression, orthostatischer Hypotonie und beim Riley-Day' Syndrom (komplexe Dysfunktion des autonomen Nervensystems) diskutiert.
Zur Behandlung der Chorea Huntington, der tardive dyskinesia, des Morbus Alzheimer, und Friedreich' Ataxie wurde die Nahrung mit Cholin bzw. bei letzterem mit Lecithin ergänzt.

Weitere Krankheiten, bei denen die Gabe von Cholin oder Lecithin therapeutisch nützlich sein kann, sind das Gilles de la Tourette Syndrom, die spezifische Dyslexie, die Myasthenia gravis und die familiäre Ataxie.
Einzelheiten sind bei GROWDON, J.H. (1979b) zu entnehmen.
Eine abschliessende Bewertung dieser therapeutischen Massnahmen erscheint derzeit noch nicht möglich.

II.6.2 Verhaltensänderungen durch Lebensmittelzusatzstoffe

II.6.2.1 Hypothese von FEINGOLD

Im Juni 1973 hatte B.F. FEINGOLD, Allergie-Professor am Kaiser-Permanente Medical Center in San Francisco, beim Treffen der American Medical Association in New York City zum ersten Mal seine These vorgestellt.
Aufgrund von Beobachtungen an seinen allergischen Patienten, des Befundes, dass die Produktion von künstlichen Lebensmittelfarbstoffen und -aromen und das Vorkommen von Hyperkinesie und Lernschwierigkeiten bei Kindern gleiche Zunahmeverläufe zeigen und empirischer Befunde, war Feingold zu folgender These gekommen:
"My concept links hyperkinesis and learning disabilities to the ingestion of a small group of foods which contain a natural salicylate radical, and all foods with artificial colors and flavors, as well as the antioxidant preservatives, butylated hydroxytoluene and butylated hydroxyanisole." (BEALL, J.G. 1973; FEINGOLD, B.F. 1973a u.b, 1974, 1975a-c u.e, 1976 u. 1977b; CONNERS, C.K. 1980b).

Das "allergene" Potential von Tartrazin, Cyclamat und anderen Food Additives ist wohl bekannt (vgl. z.B. FEINGOLD, B.F. 1968; JUHLIN,L. 1977; HOFFMANN, C. et al. 1978). Ebenso gut bekannt sind "Kreuzreaktionen" zwischen verschiedenen "Allergenen": So reagieren z.B. viele Patienten mit Aspirin-Sensitivität auch auf Tartrazin empfindlich (NOID, H.E. et al. 1974) (vgl. auch S. 123).

Trotz der klinischen Ähnlichkeit dürften solchen Reaktionen mindestens zwei verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen, nämlich entweder eine echte Allergie mit (nachzuweisenden) immunologischen Veränderungen oder aber eine Intoleranz (oder Idiosynkrasie) ohne nachweisbares immunologisches Äquivalent. Als Oberbegriff bietet sich die Bezeichnung "Adverse Reactions" bzw. "Unverträglichkeitsreaktionen" an. Es scheint, dass Intoleranzen (ohne bisher nachweisbares entsprechendes immunologisches Korrelat) überwiegen, zumal sich häufig Schwellendosen nachweisen lassen; sollte sich diese Annahme bestätigen, wäre zusätzlich eine Kumulation solcher Idiosynkrasien auslösender Substanzen zu diskutieren (COMMISSION / EG ... 1981).

Nach FEINGOLD, B.F. (vgl. z.B. 1975d) sind die Verhaltensstörungen nur eine der verschiedenen adverse reactions, die durch synthetische Farbstoffe und Aromen hervorgerufen werden können, wie die folgende Tabelle 18 zeigt:

Tabelle 18:

Adverse reactions induced by Flavors and Colors
(nach FEINGOLD, B.F. 1968 und 1975d)

Respiratory

- Rhinitis
- Nasal polyps
- Cough
- Laryngeal edema
- Hoarseness (laryngeal nodes)
- Asthma

Skin

- Pruritus
- Dermatographia
- Localized skin lesions
- Urticaria
- Angio-edema

Gastrointestinal

- Macroglossia
- Flatulence and pyrosis
- Constipation
- Buccal chancres

Neurological Symptoms

- Headaches
- Behavioral disturbances

Skeletal System

- Arthralgia with edema

Dementsprechend werden in der von FEINGOLD entwickelten sog. Kaiser-Permanente-Diät (K-P-Diät) zwei Nahrungsgruppen eliminiert (FEINGOLD, B.F. 1975a):

Gruppe I: Früchte und zwei Gemüse, die natürlich vorkommende Salicylate enthalten:

Tomaten, Gurken, Mandeln, Äpfel, Aprikosen, Brom-, Stachel-, Him- und Erdbeeren, boysenberries, Kirschen, Johannisbeeren, Weintrauben und Rosinen (ebenso Wein, Weinessig, Weingelees etc.), Nektarinen, Orangen (Grapefruit, Zitronen und Limonen sind erlaubt), Pfirsiche, Pflaumen und Backpflaumen.

Gruppe II: Alle Nahrungsmittel, die künstliche Farbstoffe und künstliche Aromen enthalten: z.B.:

Getreideprodukte mit künstlichen Farbstoffen und Aromen, Instant-Frühstückszubereitungen, in der Fabrik hergestellte Kuchen, Kekse, Konditorwaren, sweet rolls, Berliner Pfannkuchen etc., pie crusts, gefrorene Backwaren, viele fertige Backmischungen,
"Imbissfleisch": Bologna, Salami, Frankfurter Würstchen, meat loaf, Schinken, Speck und Schweinefleisch,
gebratenes Geflügel, mit Fett gebratene und gefüllte Truthähne,
gefärbte oder mit künstlichem Aroma versehene Fische oder Fischstäbchen,
in der Fabrik hergestelltes Eis, Brauselimonade, Gelatine, junkets, Puddings, Puddingpulver, Dessert-Mischungen, Joghurt mit Geschmack,
in der Fabrik hergestellte Süssigkeiten, Apfelwein, Wein, Bier, Diät-Getränke, alkoholfreie Getränke, Instant-Frühstücksgetränke, Getränkemixpulver, Tee, fertige Schokoladenmilch, oleomargarine, gefärbte Butter, Senf, mit Pfefferminz-Aroma versehene Lebensmittel, Sojasosse, Apfelwein- und Weinessig, fertiger Schokoladensirup, Kartoffelchips, Gewürznelken, Ketchup, Chili Sosse, gefärbter Käse.

Da ferner praktisch alle in der Pädiatrie verwandten Pharmaka und Vitaminpräparate, und ferner alle Zahnpasten und -puder, Mundwässer, Hustentropfen, Lutschtabletten, Antacida und Parfüme Acetylsalicylsäure und/oder künstliche Farbstoffe und Aromen enthalten, müssen auch sie eliminiert werden.

Zu Gruppe I:
Reagiert das Kind günstig auf die K-P-Diät, so können nach vier bis sechs Wochen das Obst und die Gemüse der Gruppe I nach und nach wieder gegeben werden, d.h. für jedes einzelne wird die Reaktion des Kindes geprüft. Zeigt sich keine Verschlechterung im Verhalten, so kann dieses Obst in Zukunft wieder gegeben werden.

Die Diätspezialisten BOLDEN, B. et al. (1975) und BREAKY, J. (1976) geben folgende Ratschläge für die Therapie mit der Feingold Diät:

1. Die Eltern der hyperkinetischen Kinder sollen 7-10 Tage vor Beginn mit der Diät genau aufschreiben, was ihre Kinder täglich an Esswaren und Medikamenten bekommen.
2. Mit Beginn der Diät sollen nicht gleichzeitig andere Eigenheiten des Familienlebens geändert werden.
3. Eine einzige Verletzung der Diätvorschrift führt meistens zum sofortigen Wiederauftreten der Verhaltensstörungen.
4. Im Gegensatz zu Feingold's Angaben (siehe oben) soll erst drei bis sechs Monate nach Diätbeginn mit der Wiederzulage des Obstes und der Gemüse der Gruppe I begonnen werden, dann, wenn sich das neue Verhalten stabilisiert hat. Das Austesten soll bei Ausbleiben einer unerwünschten Reaktion mindestens eine Woche lang pro wieder erlaubter Obst- oder Gemüsesorte dauern. Die Food Additives enthaltenden Lebensmittel der Gruppe II müssen stets eliminiert werden. Beachtet werden sollen auch die eventuell störenden Parfüms, Aerosole oder Einreibemittel, z.B. auch bei Freunden zu Hause oder bei Babysittern.
5. Feingold empfahl, die ganze Familie solle die Diät einhalten. Dabei stellte sich heraus, dass auch bei den Eltern selbst Verhaltensverbesserungen eintraten.

In 5 Studien mit insgesamt 197 Kindern (keine Doppelblind-Kreuzversuche) konnte FEINGOLD, B.F. (1975c) bei 50-60% der hyperkinetischen Kinder Erfolge mit der K-P-Diät erzielen. Die Reaktion war schnell und dramatisch, wobei das Alter der Kinder eine Rolle spielte: Je jünger die Kinder waren, um so schneller und vollständiger war die Besserung der hyperkinetischen Symptome.
Nach Provokation mit Lebensmitteln, die die besagten Food Additives enthielten, traten die klinischen Symptome

innerhalb von 2-4 Stunden wieder auf und dauerten 24-96 Stunden an: Möglichkeit des "turn on" und des "turn off" der Hyperkinesie.

1977 berichtete FEINGOLD, B.F. (1977a), dass er und seine Mitarbeiter beinahe 350 Kinder untersucht hätten, wobei sie bei 30-50% günstige Reaktionen auf die K-P-Diät feststellen konnten. Bei 3-5 Jahre alten Kindern dauerte es drei bis fünf Tage, bei Schulkindern sieben bis zehn Tage, bis die positive Antwort eintrat. Bei Kindern, die Stimulantien bekommen hatten, dauerte es 30, manchmal sogar 40 Tage bis zur Verhaltensbesserung.
Häufig war das Verhalten zu Hause verbessert, aber nicht in der Schule.

Feingold erkärte wiederholt, dass die durch die Food Additives hervorgerufenen Verhaltensprobleme nicht allergischer Natur sind (FEINGOLD, B.F. 1973a u. b u. 1975d; NATIONAL... 198o) (vgl. auch II.6, S. 123).

Feingold erweiterte seine Hypothese 1977 dahingehend, dass sich auch das Verhalten jugendlicher Krimineller und geistig Zurückgebliebener durch die K-P-Diät besserte, günstige Ergebnisse werden auch berichtet von einigen Patienten mit Epilepsie, Enuresis oder Kopfweh. Daten, die diese Behauptung stützen, gab Feingold nicht an (NATIONAL... 198o).

Feingold spezifizierte nicht, welche, oder ob alle Salicylate (Natrium-Salicylat, Salicylsäure, Methylsalicylat, Acetylsalicylsäure) bei der K-P-Diät eliminiert werden sollen, und in welchen Dosen sie Verhaltensänderungen hervorrufen können (NATIONAL.... 198o).

Salicylsäure ist heute als Konservierungsstoff in fast allen Ländern verboten (AEBI, H. et al. 1978; ROSIVAL, L. et al. 1978).
Die zuständige Codex Alimentarius Commission der FAO/WHO hat 1973 die Salicylsäure wegen ihrer toxikologischen Eigenschaften als "gesundheitlich nicht harmlos" bezeichnet (ROSIVAL, L. et al. 1978).

Salicylsäure hemmt die Aktivität von Pepsin, Hyaluronidase, Katalase und Pankreatin.
Salicylsäure wird im Organismus rasch resorbiert und hält sich lange im Blut. Durch den Harn wird sie zusammen mit Glykoll und auch als Salicyläther der Schwefelsäure, Salicylglucuron- und Hydroxysalicylsäure langsam ausgeschieden. Es besteht die Gefahr der Kumulation, was insbesondere für Kinder gefährlich ist. Die Salicylsäure geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.
In akuten Dosen verursacht sie Schleimhautblutungen, Störungen des ZNS und des Gefässsystems (Kollaps), des Gehörs und der Nieren. Ausserdem ist sie ein Antagonist von Vitaminen der B-Gruppe, der Codiastase sowie von Acetylierungsvorgängen im Metabolismus.
Die LD_{50} für Kaninchen beträgt 0,5 g/kg, für Hunde 0,2 - 0,5 g/kg KG. Für Na-Salicylat beträgt die LD_{50} für Katzen 0,8 - 0,9 g/kg KG (ROSIVAL,L.et al.1978).

Die Salicylsäure-Gehalte in Johannisbeeren, Kirschen, Pflaumen, Weintrauben, Erd-, Brom- und Himbeeren sowie in anderem Stein- und Beerenobst betragen etwa 0,28 - 0,57 ppm (wahrscheinlich bezogen auf Feuchtgewicht) (SCHORMÜLLER, J. 1974).

Die Del Monte Research Laboratorien bestimmten 1976 die Salicylatgehalte in den meisten ihrer verarbeiteten Früchte und Gemüse. Sie reichten von weniger als 0,1 bis zu 0,8 ppm. Kirschen, die in der K-P-Diät nicht erlaubt sind, enthalten weniger als 0,1 ppm, wohingegen die erlaubten Karotten und Mais mehr als 0,3 ppm Salicylsäure enthalten. Tomaten enthalten weniger als 0,1 ppm, während Tomatensaft 0,16 ppm und Tomatensosse 0,3 ppm Salicylsäure enthalten (NATIONAL.... 198o).
Feingold schrieb allerdings 1975 in seinem Buch, dass salicylathaltige Lebensmittel der Diät wieder zugefügt werden können, wenn sie bei den jeweiligen Patienten keine Verschlechterung des Verhaltens hervorrufen (sog. "modified Feingold diet") (NATIONAL... 198o).

Salicylate können die Gehirn-Serotonin-Spiegel beeinflussen, indem sie die Bindung von Trp an bestimmte Proteine im Blut herabsetzen. Denn um die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, muss Trp an Protein-Carrier gebunden werden. Das Verhältnis von freiem zu gebundenem Plasma-Trp steht in umgekehrtem Verhältnis zur Verfügbarkeit von Trp für das Gehirn (TAGLIOMONTE et al. 1973 in FERGUSON,H.B. et al. 1979).

Ratten, deren Mütter während der Tragzeit 125 oder 25o mg/kg KG Acetylsalicylsäure p.o. bekommen hatten, zeigten, wie den folgenden abstracts zu entnehmen ist, erhöhte Exploration im open-field und verschlechtertes oder unverändertes Lernen.

BUTCHER, R.E. et al. 1972 b
1o Sprague-Dawley-Ratten erhielten am 8.,9. und 1o.Tag der Tragzeit per Schlundsonde Carboxymethylcellulose mit O oder 25o mg/kg KG Acetylsalicylsäure. Ein Teil der Würfe der Acetylsalicylsäure-Gruppe und der Kontrollen wurde ab dem 1. Lebenstag kreuzgesäugt. Mit 21 Tagen wurden die Jungen entwöhnt. Am 5o. Lebenstag wurde die Schwimmfähigkeit der Nachkommen in einem wassergefüllten straight channel bestimmt. Anschliessend mussten die Tiere an 3 aufeinanderfolgenden Tagen aus einem wassergefüllten multiple T-maze entfliehen.
Acetylsalicylsäure führte zu einer Verringerung des Gewichts der Feten. In der Schwimmgeschwindigkeit unterschieden sich alle Tiere nicht. Die Salicylat-Tiere lernten im maze schlechter als die Kontrollen, wobei zwischen den Geschlechtern kein Unterschied bestand. Die Kreuzfütterung hatte keinen Einfluss auf das Lernen.

KIMMEL, C.A. et al. 1974
5 Sprague-Dawley-Ratten erhielten am 8., 9. und 1o. Tag der Tragzeit per Schlundsonde Carboxymethylcellulose mit O oder 125 mg/kg KG Acetylsalicylsäure. Die Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt. Bei den männlichen Nachkommen wurde mit 4o Tagen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 5 Minuten lang die exploratorische Aktivität im open-field bestimmt und mit 5o Tagen 4 Tage lang das Lernen im water-multiple-T-maze. Die Acetylsalicylsäure-Tiere zeigten eine höhere exploratorische Aktivität im open-field. Im maze-Lernen unterschieden sich die Gruppen nicht.

Feingold kam durch empirische Befunde zur Entwicklung der K-P-Diät. Eigene Doppelblindstudien zur Stützung seiner These führte er nie durch.
So nennen denn seine Kritiker vor allem folgende Punkte (GOLDBERG, L. et al. 1974; NATIONAL ... 1975; IFTEPF 1976; LEVINE, M.D. et al. 1976):

1. Keine Doppelblindstudien
2. Keine umfassende Beschreibung des Probandenkollektivs:
   a) Keine Definition von Hyperkinesie oder von learning difficulties (disabilities)
   b) Keine Angabe der Kriterien, nach denen die Patienten ausgewählt wurden und nach denen das verbesserte Verhalten erfasst wurde.
   c) Schlechte Probandenauswahl
3. Keine objektiven Rating Scales
4. Zu wenig Probanden wurden untersucht
5. Keine Kontrollen
6. Suggestion
7. Die ganze Familie wurde "behandelt": z.B. mehr Zuwendung der Eltern zu den Kindern, z.B. durch die eigene Herstellung von Backwaren.
8. Keine optimale Ernährung: Mangel an Vitaminen, zu wenig Kohlenhydrate, die üblichen Essgewohnheiten wurden nicht berücksichtigt.
9. Die chemischen Grundlagen sind unklar.

ad Punkt 8 : Ausreichende Nährstoffaufnahme:

ABRAMS, B. et al. (1978) überprüften die verwendete K-P-Diät (vgl.S.161) bei der auch BHA und BHT eliminiert waren, auf ihren Nährstoffgehalt bezüglich der Recommended Dietary Allowances. Der Kaloriengehalt und die Riboflavinzufuhr lagen nur bei einem Kind unter dem Limit. Die Zufuhr an Proteinen, Vitamin A und C war bei allen Kindern ausreichend und lag bei

einem Teil der Kinder sogar mehr als doppelt so hoch wie gefordert. Allerdings nahmen vier Kinder weniger Calcium und sechs Kinder weniger Eisen auf als gewünscht.

HARPER, P.H. et al. (1978) untersuchten eine 'Hyperkinesie-Diät', die entsprechend des FDA Code of Federal Regulation von 1976 alle Lebensmittel und Getränke mit FD&C certified colors and artificial flavors eliminierte, auf ausreichenden Nährstoffgehalt und auf Unterschiede zur normalen Kost.

Bei dieser Diät wurden nur die artificial colors and flavors eliminiert, die natürlich vorkommenden Salicylate, die food preservatives und alle anderen food additives waren erlaubt (Genaue Diätangaben fehlen!). Die Lebensmittelauswahl erfolgte nach den Angaben auf den Packungen!
54 hyperaktive Kinder (7 Mädchen) zwischen 3 und 12 Jahren erhielten nach zwei Wochen ihrer üblichen Kost (baseline) drei Wochen lang diese 'Hyperkinesie-Diät'. Die Mütter führten an je drei aufeinanderfolgenden Tagen während beider Phasen Buch über verzehrte Lebensmittel, Diätverletzungen, Essverhalten des Kindes, Nahrungsmittelallergien, beliebteste Lebensmittel und über die praktische Durchführbarkeit der Diät. Diese Aufzeichnungen wurden dann mit den Recommended Dietary Allowances für Kilokalorien, Protein, Kohlenhydrate, Fett, Calcium, Eisen, Vitamin A, Thiamin, Riboflavin, Nicotinsäureamid und Vitamin C verglichen.

Die 'Hyperkinesie-Diät' änderte die Nährstoffaufnahme nicht signifikant: In beiden Phasen wurden die Empfehlungen für die meisten Nährstoffe erreicht oder überschritten. Die Proteinzufuhr war z.B. doppelt so hoch wie empfohlen. Die Kalorien- und die Thiaminaufnahmen lagen aber leicht unter den Empfehlungen. Die Hauptquellen an Vitamin C waren Orangensaft, Orangen, Tomaten und -produkte.
37% der Familien hatten bisweilen praktische Probleme mit der Einhaltung der 'Hyperkinesie-Diät': Beim Auswärtsessen, in der Schule und bei der Beschaffung ungefärbter Arzneimittel.

Zwei Studien untersuchten entsprechend, ob mit der australischen Version der K-P-Diät die Australian Recommended Dietary Allowances erreicht werden. Bei BREAKY, J. (1978) erhielten 71 hyperaktive Kinder und ihre Eltern durchschnittlich 6 Monate lang die australische Version der K-P-Diät. Einige Kinder

schienen während der ersten drei Monate unter der Diät ungewöhnlich hungrig zu sein.

Mit sorgfältiger Diätinstruktion erreichten die Nährstoffzufuhren die Recommended Dietary Allowances, und keine Vitaminsupplementierung war notwendig.

Einzelne Individuen reagierten auf gewisse Nahrungsmittel allergisch, was entsprechende Eliminierungen erforderte.

DUMBRELL, S. et al. (1978) konnten von 16 der 22 Kinder zwischen 4 und 8 Jahren, die an der Studie von LEVY, F. et al. (1978a) (vgl. S. 164) teilnahmen (darunter 2 Mädchen), die genauen Diätangaben erhalten, ferner Angaben über Grösse und Gewicht der Kinder. Als Kontrollen dienten die entsprechenden Daten von 22 Jungen zwischen 6 und 8 Jahren. Die Studiendauer bei LEVY betrug 16 Wochen, in der vorliegenden Arbeit wurden nur die Diätangaben der ersten 6 Wochen ausgewertet, d.h. 2 Wochen normale Kost und 4 Wochen die australische Version der K-P-Diät. Die Eltern führten täglich Buch über die Nahrungsaufnahme und über Diätverletzungen.
Verglichen wurden die Zufuhren an Protein, Kohlenhydraten, Fett, Calcium, Phosphat, Eisen, Natrium, Kalium, β-Carotin, Retinol, Thiamin, Riboflavin, Nicotinsäureamid, Vitamin C und leere Kalorien.

Die hyperaktiven Jungen nahmen unter der australischen Version der K-P-Diät signifikant mehr Kalorien zu sich als die Kontrollen, im W/H^2-Index (Körpergewicht durch $Grösse^2$) unterschieden sich beide Gruppen nicht.

In allen untersuchten Parametern lagen beide Diäten über den Australian Recommended Dietary Allowances, wobei die K-P-Diät die normale Kost in der Nahrunsqualität, d.h. in Niveau und Ausgewogenheit der Nährstoffe noch übertraf.

So wurden schon ab 1974 Forderungen laut (vgl. z.B. GOLDBERG, L. et al. 1974; LARKIN, T. 1974), die bei der Prüfung der Feingold-Hypothese berücksichtigt werden müssen. Als Beispiel seien die Minimalanforderungen, die das ICGH 1976 an Diätstudien stellte, angeführt (Tab. 19):

Tabelle 19:

Minimalanforderungen an Diätstudien (ICGH 1976):

1. Placebo-Kontrollgruppe
2. Verteilung der Personen zu den einzelnen Gruppen durch Randomisieren
3. Doppelblindbedingungen
4. Standardisierte Messungen
   Bei Messapparaturen sollten Basisinformationen über Reliabilität (gleiches Ergebnis bei Wiederholungsmessung) und Validität (Gerät misst auch, was es messen soll) vorhanden sein.
5. Geeignete statistische Auswertung
6. Sorgfältige Auswahl und Spezifizierung des Patientenkollektivs.
   Bei der Prüfung der Feingold-Hypothese sollten bei den ausgewählten Kindern etwaige mangelhafte Ernährung festgestellt, Eisen, Zink, Blei, Ferritin im Blut und Folat in den Erys bestimmt, eine Nüchternblutzuckerbestimmung, eine Nicotinsäurebestimmung im Urin und eine sorgfältige Ernährungsanamnese durchgeführt werden.
7. Ausreichende Baseline-Beobachtungen
8. Spezifizierung der Diät und Auswertung unter Berücksichtigung von a) adäquate Nahrung
   b) Annehmbarkeit der Nahrung (Vermeidung von Ausfällen, nur weil die Diät nicht eingehalten wird)
9. Viele Beobachter und Untersuchungen
10. Dauer der Studie mindestens 6 Monate
11. Kollektivumfang:
    Bei einem crossover design reichen 30-60 Personen, um eine 20%ige Differenz zwischen zwei Behandlungen festzustellen. Bei unabhängigem group design sind 70-100 Personen notwendig.

Zur Prüfung der Feingold-Hypothese wurden zwei Arten klinischer Studien durchgeführt:

dietary crossover studies und
specific challenge studies.

Bei den "dietary crossover" Studien bekamen hyperkinetische Kinder per Zufall entweder die K-P-Diät oder die Kontrolldiät, danach erfolgte ein crossover zur anderen Diät. Diese Art Studien konnte nur spezifische Informationen über die Wirksamkeit diätetischer Behandlung, nicht aber über die spezifische Rolle, die die synthetischen Lebensmittelfarbstoffe und -aromen dabei spielen, liefern (SOBOTKA, T.J. 1979a).

Bei den "specific challenge" Studien (Provokations-Tests) erhielten die Kinder während der ganzen Studie Feingolds K-P-Diät. Idealerweise sollten nur Kinder, die in den offenen Versuchen auf die K-P-Diät ansprachen, an diesen Studien teilnehmen. Sie wurden während der Studie in regelmässigen Abständen mit Lebensmitteln, die die suspekten Substanzen enthielten, z.B. artificial food colors and flavors, provoziert. Die challenge-Substanz sollte den hyperkinetischen Zustand herbeiführen oder verschlimmern.

Bei den Studien zur Überprüfung der Feingold-Hypothese ist die Compliance natürlich ein kritischer Faktor, und Versuche, jede Diätübertretung aufzuzeichnen, wurden unternommen (HENKER, B. et al. 1980).

Compliance: Synonymer Begriff für das Einhalten ärztlicher Verordnungen, insbesondere der medikamentösen Therapie (wörtliche Übersetzung: compliant=willfährig).
Compliance könnte ebensogut durch deutsche Wörter ersetzt werden wie Therapietreue, Mitarbeit, Zusammenarbeit, Kooperation (LUBAN-PLOZZA, B. 1980).

Die Patienten-Compliance wird im wesentlichen durch folgende Punkte beeinflusst (KUNZE, M. 1980):

"- Innere und äussere Anreize, wie Wunsch nach Lebensqualität und -quantität im Sinne einer präventiven Massnahme, oder bei Vorliegen einer Erkrankung, sei es mit oder ohne Leidensdruck.

- Bewertung einer medizinischen Empfehlung im Sinne von Glaubwürdigkeit.
  In diesen Bereich gehört auch das Verständnis einer medizinischen Anordnung, denn nur richtig und gänzlich verstandene Ratschläge oder Therapien können auch dementsprechend bewertet werden. Die positive Bewertung einer medizinischen Empfehlung ist Voraussetzung für den Beginn eines Complianceverhaltens.
- Erwartungen, die in das Befolgen einer Empfehlung gelegt werden..
  Erwartungen werden einerseits mittels vorangegangener Lernprozesse gebildet oder von früheren ähnlichen Situationen abgeleitet. Es spielt also auch hier die Glaubwürdigkeit des Informanten eine Rolle sowie die Häufigkeit bereits positiv erlebter Konsequenzen aufgrund von Compliance. Nur wenn der Proband positive Erwartungen in ein Complianceverhalten setzt, wird er damit beginnen.
- Konsequenzen, die infolge eines Complianceverhaltens auftreten. Nur wenn die Auswirkungen einigermassen mit den Erwartungen übereinstimmen und sich keine gravierenden negativen Konsequenzen ergeben, werden medizinische Empfehlungen auch über längere Zeit befolgt. Stellen sich aversive Begleiterscheinungen während des Einhaltens einer bestimmten Empfehlung oder Therapie ein, müssen die positiven Effekte so gross sein, dass sie die negativen Wirkungen übertreffen, um weiterhin Compliance zu gewährleisten."

Für eine gute Kurativ-Compliance ist es wichtig (KUNZE, M. 1980)

"- den Patienten von der Notwendigkeit der kurativen Massnahme zu überzeugen
- ihn über seine Erkrankung aufzuklären
- eventuelle Folgekrankheiten oder den Verlauf der Erkrankung aufzuzeigen
- den Einfluss der medizinischen Behandlung zu veranschaulichen
- auf eventuell mögliche negative Begleiterscheinungen der Therapie aufmerksam zu machen
- dafür zu sorgen, dass Anordnungen verstanden und auch behalten werden können, indem Fachausdrücke möglichst vermieden und zusätzlich zur verbalen Information auch schriftliche Unterlagen verabreicht werden
- Packungsbeilagen von Medikamenten allgemeinverständlich abzufassen, um den Patienten nicht zu verunsichern
- Familienmitglieder in die Therapie miteinzubeziehen, um somit das Verständnis der Angehörigen für eine kurative Massnahme zu gewinnen und sie vielleicht sogar als Co-Therapeuten einzusetzen
- und vor allem bei chronisch kranken Menschen darauf zu achten, dass das Befolgen einer medizinischen Anordnung internalisiert und automatisiert wird, so dass die Behandlung als lebensnotwendiger Bestandteil, wie beispielsweise Essen und Trinken, akzeptiert wird."

In Übereinstimmung hiermit fand HALHUBER, C. (zit. in NON-COMPLIANCE 1980) in seinen soziologischen Erhebungen folgende Teilursachen einer medikamentösen Non-Compliance:

1. Allgemein negative Gesundheitseinstellung
2. Notwendigkeit einer Behandlung der Krankheit wird nicht eingesehen oder wird zumindest als unbedeutend eingeschätzt
3. Behandelnder Arzt wird als negativ eingeschätzt
4. Erwartungen von Nebenwirkungen.

Zur Verbesserung der Patienten-Compliance sollten Eltern, Schule, Medien, Beratungs- und Interventionszentren und Ärzte zusammenarbeiten (KUNZE, M. 1980).

Von den Methoden zur Überprüfung der Patienten-Compliance, wie

- Patientenbefragung
- Tablettenzählverfahren
- Nachweis von Substanz oder Marker in Körperflüssigkeiten

ist letztere die sicherste, wobei es jedoch bisher nur drei diskutable Marker-Substanzen gibt (WEBER, E. 1977).

Ein ganz anderes, aber sehr wesentliches Problem ist die Non-Compliance bei klinischen Arzneimittelprüfungen. Nach einer Übersicht von SOUTTER et al. wurden von den 768 Studien über klinische Prüfungen von Arzneimitteln in den Jahren 1969 bis 1972 nur knapp 20% mit Überprüfung der Patienten-Compliance durchgeführt.
Es kann als sicher angenommen werden, dass bei vollständiger Einnahme aller Medikamente bei Arzneimittelprüfungen die Zahl der Nebenwirkungen deutlich steigen würde (WEBER, E. 1977).

HARLEY, J.P. et al. (1978b) unternahmen in ihrer Studie zur Überprüfung der Feingold-Hypothese ausserordentliche Anstrengungen, die dietary compliance zu maximieren, indem

- die ganze Familie die entsprechenden Diäten einhielt
- die Familie den wöchentlichen Lebensmittelbedarf ins Haus geliefert bekam
- wöchentlich ein Diätfachmann ins Haus kam, um die Diätpraktiken zu überwachen und die Motivation zu stärken
- bei Geburtstagen eines Kindes für die ganze Schulklasse die Spezialspeisen geliefert wurden.

Ferner benutzte HARLEY eine Anzahl "pseudo-dietary manipulations and distractions", damit die Familien den experimentellen Code nicht herausfanden.

Zu den challenges noch die folgenden Anmerkungen:

In den USA ist der Lebensmittelfarbstoff Red Nr. 40 erlaubt, Red Nr.2 ist verboten; in Canada ist Red Nr.2 erlaubt und Red Nr.40 verboten.

Die propagierten challenge cookies enthalten 13 mg der Farbstoffmischung der 9 erlaubten FD&C colors, der soft drink (2o7 ml) enthält 36 mg.
Nach einer Schätzung aus dem Jahre 1976 nehmen Kinder durchschnittlich 36 mg artificial food coloring am Tag zu sich (Memorandum to Biochemical Toxicology Branch of FDA from Nutritionist).
In den Jahren 1973 und 1974 nahm die Bevölkerung der USA durchschnittlich 27,29 mg FD&C colors pro Person und Tag zu sich. Dabei betrug die Tartrazin-Aufnahme 7,34 mg/Tag und die Erythrosin B-Aufnahme 1,66 mg/Tag, wie der folgenden Tabelle 20 zu entnehmen ist (NATIONAL ... 198o).

Die Strukturformeln der Farbstoffe sind in der Tabelle 21 zusammengestellt (nach NOONAN, J.E. et al. 198o).

Carmoisin (I.C.No. 14720, E 122) hatte einen temporären ADI-Wert (0 - 2 mg/kg KG) bis 31.12.1978.

Nach dem Code of Federal Regulations, Title 21, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 1979 (zit. in ROBERTS, H.R. 1981) sind inzwischen nur noch die FD&C Farbstoffe Blue No. 1, Red No. 3, Red No.4o und Yellow No. 5, Orange B und Citrus Red No.2 (letztere beide nur zur Behandlung von Wursthäuten bzw. Orangenschalen) zugelassen. Die vorläufige Zulassung der FD&C food colors Blue No. 2, Green No. 3 und Yellow No. 6 lief am 31.1.1981 aus.

Tabelle 20:

In den Jahren 1973 und 1974 von der Bevölkerung der USA täglich aufgenommene Mengen an den 9 FD&C Colors

(nach NATIONAL ... 198o; ergänzt nach DFG 1978; Berichte ... 1979; CLASSEN, H.-G. 1979; NOONAN, J.E. et al. 198o)

FD&C Color		C.I.No.	E.E.C.No.	Klasse	Durchschnittliche Aufnahme (mg/Person/Tag)	ADI-Werte (BRD,EG) (mg/kg KG)
Blue No.1	Brillantblau FCF	42090	—	Triarylmethan	0,85	0 - 12,5
Blue No.2	Indigotin	73015	E 132	Indigoid	0,46	0 - 5
Green No.3	Fast Green FCF	42053	—	Triarylmethan	0,04	?
Red No.2	Amaranth	16185	E 123	Monoazo	6,08	0 - 0,75 temp.ADI bis 31.12.81
Red No.3	Erythrosin	45430	E 127	Xanthen	1,66	0 - 2,5
Red No.4	Ponceau Sx	14700	—	Monoazo	0,14	?
Red No.40	Allura Red	16035	—	Monoazo	4,37	?
Yellow No.5	Tartrazin	19140	E 102	Monoazo	7,34	0 - 7,5
Yellow No.6	Gelborange S	15985	E 110	Monoazo	6,20	0 - 2,5
Orange B (für Wursthaut)					0,15	
					27,29	

Tabelle 21:

Strukturformeln der verwendeten 9 FD&C Farbstoffe

(nach NOONAN, J.E. et al. 1980)

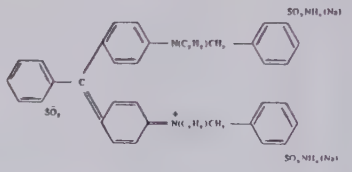
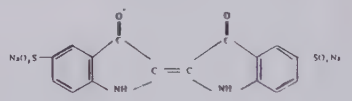
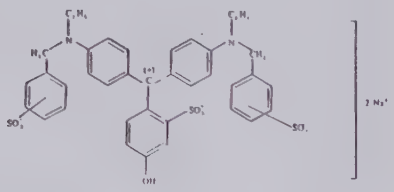
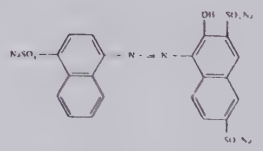
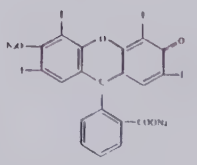
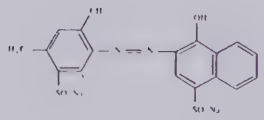
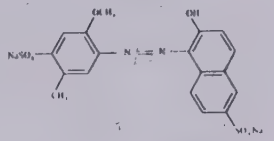
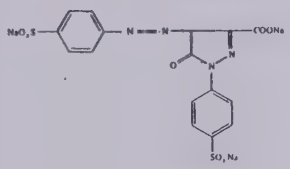
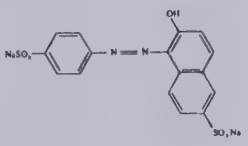
Name	CI No.	EEC No.	Structure
Brilliant Blue FCF (FD&C Blue #1)	42090	—	
Indigo Carmine (FD&C Blue #2)	73015	E132	
Fast Green FCF (FD&C Green #3)	42053	—	
Amaranth	16185	E123	
Erythrosine BS (FD&C Red #3)	45430	E127	
Ponceau SX	14700	—	

Tabelle 21 (Fortsetzung)

Name	CI No.	EEC No.	Structure
Allura Red (FD&C Red #40)	16035	—	
Tartrazine (FD&C Yellow #5)	19140	E102	
Sunset Yellow FCF (FD&C Yellow #6)	15985	E110	

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen insgesamt 19 Originalstudien zur Prüfung von Feingolds K-P-Diät bzw. der Provokation (challenge) mit einzelnen Food Additives bzw. mit Acetylsalicylsäure vor.
13 dieser 19 Studien wurden unter Doppelblindbedingungen durchgeführt:

Pittsburgh-Gruppe:	CONNERS, C.K. et al. 1977; GOYETTE, C.H. et al.1977 ≙ 1978a
Wisconsin-Gruppe:	HARLEY,J.P.et al.1977a u.b und 1978b u. c ≙ e
St.Lucia,Queensland:	FITZSIMON, M. et al. 1978
Glen Oaks, New York:	MATTES, J.A. et al. 1981
in FDA-Contract:	ABRAMS, B. et al. 1978 ≙ WEISS,B. et al. 198oa
Toronto:	WILLIAMS,J.I.et al.1976≙1977≙1978a; SWANSON, J.M. et al. 198oa
Melbourne:	ROWE, K.S. et al. 1978
Randwick, Australien:	LEVY, F. et al. 1978a

Nicht oder unter fraglichen Doppelblindbedingungen wurden folgende Studien durchgeführt:

(CONNERS, C.K. et al. 1976a≙b; COOK, P.S. et al. 1976; SALZMAN, L.K. 1976a; BRENNER, A. 1977; HINDE, R.C. et al. 1978; LEVY, F. et al. 1978b).

In den Doppelblindstudien wurden mit Hilfe der Provokation geprüft

- Lebensmittelfarbstoffmischungen definierter Zusammensetzung (9 FD&C Farbstoffe)

  (WILLIAMS,J.I.et al.1976≙1977≙1978a; CONNERS,C.K.et al. 1977; HARLEY,J.P.et al.1977a u. b u. 1978c≙e; ABRAMS, B.et al.1978≙WEISS,B.et al.198oa; GOYETTE,C.H.et al. 1977≙1978a; SWANSON,J.M.et al.198oa; MATTES,J.A. et al.1981)

- Tartrazin (LEVY,F.et al.1978a; ROWE,K.S.et al.1978)

- Carmoisin (ROWE,K.S.et al.1978) und

- Acetylsalicylsäure (FITZSIMON,M.et al.1978).

Weitere 6 Studien zur Prüfung der Feingold-Hypothese werden in der Literatur zitiert:

(GOYETTE, C.H. zit. in LEVY, F. et al. 1978b; SPRING zit. in LIPTON, M.A. et al. 1979 ; SWANSON 1979a zit.in LIPTON, M.A. et al. 1979 bzw. in SOBOTKA, T.J. et al. 1979a; MATTES, J. et al. zit. in NATIONAL ... 198o; SWANSON, J.M. 1979b zit. in NATIONAL ... 198o MARGEN,S.et al.1978 zit.in FEINGOLD ... 198o bzw. in STARE, F.J. et al. 198o).

Dann gibt es noch 3 'Fallberichte', die nur je 1-2 Kinder untersuchten:

(STINE, J.J. 1976; MATTES, J. et al. 1978; ROSE, T.L. 1978).

Die Interpretation der bei den Doppelblindstudien gewonnenen und zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse ist nicht ganz einfach, wie den Abstracts der Studien zu entnehmen ist:

CONNERS, C.K. et al. 1977
Von 45 untersuchten hyperaktiven Kindern zwischen 3 und 12 Jahren zeigten 28 Verhaltensverbesserungen unter K-P-Diät (62%).
16 dieser 28 Kinder, die auf die K-P-Diät ansprachen, beendeten den Provokationstest unter Doppelblindbedingungen. Dabei erhielten sie zweimal am Tag ein challenge, das entweder 13,5 mg FDA-Farbstoffmischung enthielt oder Placebo, wobei in der 8wöchigen Studie alle 14 Tage zwischen den beiden challenges gewechselt wurde. Während der Studie bekamen die Kinder weiter die K-P-Diät und keine Medikamente. Das Verhalten wurde dreimal die Woche von Eltern und Lehrern mit rating scales beurteilt. Sie stellten keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der Kinder fest.
Bei den Vorschulkindern zeigte sich jedoch ein bis zwei Stunden nach Farbstoffaufnahme eine vorübergehende Aufmerksamkeitsabnahme.

In einem zweiten Provokationstest wurde bei 13 hyperaktiven Vorschulkindern das Verhalten jeweils drei Stunden lang nach 1maliger Farbstoffbelastung getestet. Nach Angabe der Eltern zeigten 8 der 13 Kinder eine Verschlechterung im Verhalten.

GOYETTE, C.H. et al. 1977 ≙ 1978a
Experiment 1
In einer 8wöchigen Doppelblindstudie erhielten 16 K-P-Diät positive Kinder zwischen 5 und 12 Jahren abwechselnd je zwei Wochen lang zwei Schokoladen challenges/Tag oder Placebo. Jedes challenge enthielt die Hälfte der täglich vom Erwachsenen aufgenommenen Menge an FDA-Farbstoffen. Das Verhalten der Kinder wurde nach Conners Parent/Teacher Hyperkinesis Index und dem Zero Input Tracking Analyzer and Auxiliary Distraction Task beurteilt. Die K-P-Diät bewirkte nach Schätzung der

Eltern eine 57%ige, nach den Lehrern eine 34%ige Reduktion der Hyperaktivität. Signifikante challenge Unterschiede zeigten sich nicht: die Symptome blieben während der ganzen 8 Wochen niedrig.
3 Kinder zeigten jedoch eine Stunde nach Farbstoffaufnahme verschlechtertes Verhalten, das zwei oder drei Stunden nach Farbstoffbelastung nicht mehr nachzuweisen war.

Experiment 2
8 Kinder zwischen 3 und 8 Jahren, bei denen die K-P-Diät eine 45%ige Reduktion der hyperkinetischen Symptome bewirkt hatte, zeigten drei Stunden nach Aufnahme eines Lebensmittelfarbstoffe enthaltenden cookies in dieser Doppelblindstudie signifikant verschlechtertes Verhalten.

HARLEY, J.P.et al.1977a
In einer Doppelblind crossover Studie erhielten 46 hyperaktive Kinder nach 2wöchiger Ausgangskost je vier Wochen lang K-P-Diät und Kontrolldiät oder umgekehrt. Nach zwei und nach vier Wochen wurden neurologische und neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt. Viele Kinder zeigten leichte neurologische Zeichen und EEG-Anomalien. Die Blut-Pb-Gehalte lagen alle innerhalb eines mittleren Bereiches.
Die K-P-Diät hatte keine Wirkung auf das attention-to-task behavior, die rastlose motorische Aktivität, das Verhalten in der Klasse und im standardisierten Labor setting (nähere Angaben dazu fehlen). Einzig die Eltern meinten positive Diäteffekte festzustellen, wobei dies häufiger bei den jüngeren Kindern und in der Reihenfolge erst Kontrolldiät und dann K-P-Diät zutraf.

9 Kinder, die im obigen Test unter K-P-Diät am günstigsten reagiert hatten, erhielten vor der Provokation 4 Wochen lang K-P-Diät. Während dieser Zeit wurden sozialpsychologische Untersuchungen durchgeführt und das Verhalten im Klassenzimmer beobachtet. In dem 8wöchigen Provokationstest bekamen sie dann im multiplen crossover je zwei Wochen lang entwedertäglich zwei challenges mit je 13,5 mg certified Farbstoffen (9 FDA Farbstoffe) oder Placebo-challenges. Eltern und Lehrer beurteilten das Verhalten mit Conners Parent-Teachers-Questionnaire .
Sie fanden unter K-P-Diät deutlich geringere Hyperaktivität als unter Ausgangskost oder unter Kontrolldiät. Unter challenge scheint eine Verschlechterung des Verhaltens einzutreten, doch da die neuropsychologischen Daten und die Langzeitbeobachtungen der Aufmerksamkeit noch nicht vollständig ausgewertet sind, geben die Autoren noch keine allgemeine Schlussfolgerung.

HARLEY, J.P.et al. 1977b
In einer Doppelblindstudie bekam die Hälfte der insgesamt 46 hyperaktiven Jungen (zwei Altersgruppen: 6-12 und 3-5jährige) vier Wochen lang K-P-Diät und anschliessend vier Wochen lang Kost mit den üblichen Mengen an food additives. Die anderen Kinder erhielten die beiden Diäten in umgekehrter Reihenfolge. Während des Versuches wurden neurologische und psychologische Untersuchungen, Beobachtungen des Verhaltens mit Fragebögen durch Eltern und Lehrer und Messungen der Höhe der Aktivität in einer standardisierten Laboreinrichtung (nähere Angaben fehlen)

durchgeführt.
Wenn die Eltern ein gebessertes Verhalten ihrer Kinder feststellten, so bekamen diese in den seltensten Fällen gerade K-P-Diät. Aber auch die anderen Tests lieferten keinen überzeugenden Beweis für die Feingold--Hypothese.

Ebenfalls in einem Doppelblindversuch bekamen 9 hyperaktive Jungen neun Wochen lang K-P-Diät und zusätzlich in 14tägigem Wechsel Süssigkeiten mit oder ohne einer Mischung aller certified food colors.
Die Kinder zeigten keinen Unterschied im Verhalten, ob sie nun künstliche Farbstoffe erhielten oder nicht.

HARLEY, J.P. et al. 1978b
10 Vorschul- und 36 Schulkinder erhielten nach zwei Wochen Ausgangskost drei bis vier Wochen lang K-P-Diät. Die Auswahl der Lebensmittel erfolgte aufgrund der Inhaltsangaben auf den Packungen. Zusätzlich bekamen die Kinder täglich 50 mg Vitamin C.
Die Eltern stellten bei 13, die Lehrer bei 6 Schulkindern positive Diäteffekte fest. Die neuropsychologischen, Klassenzimmer- und Laborbeobachtungen zeigten keine Diätwirkungen an.
Bei den Vorschulkindern jedoch beobachteten alle Eltern Symptomverbesserungen durch die Diät, die Laboruntersuchungen konnten dies nicht feststellen.

HARLEY, J.P. et al. 1978c ≙ 1978e
9 hyperaktive Jungen (Durchschnittsalter 9 Jahre), die in einer vorherigen Studie des Autors (HARLEY,J.P.et al.1978b) am günstigsten auf die K-P-Diät reagiert hatten, bekamen 11 Wochen lang K-P-Diät. In den beiden ersten Wochen (baseline 1) erhielten die Kinder ihre übliche Kost, und es wurden sozialpsychologisches und Schulverhalten bestimmt. In den nächsten beiden Wochen (baseline 2) wurde die ganze Familie auf K-P-Diät gesetzt, wobei die vorgefertigten Lebensmittel angeliefert wurden. In dennächsten 9 Wochen erhielten 5 Kinder Diät in dieser Reihenfolge: 2 Wochen Placebo, 2 Wochen challenges, 2 Wochen Placebo und 3 Wochen challenges; die anderen 4 Kinder bekamen die umgekehrte Sequenz.
Die placebo und challenge food gab es in zwei Formen, candy bars und cookies, die wöchentlich abwechselnd gegeben wurden. Die challenge cookies enthielten die Hälfte der täglich aufgenommenen Mischung von FDA colors, also 13,5 mg . Zwei Stück wurden täglich gegeben.
Die Eltern führten während der 11 Wochen täglich Buch über die aufgenommene Nahrung, um mögliche Diätabweichungen feststellen zu können. Mütter, Väter und Lehrer füllten jeden Dienstag und Donnerstag während der 13 Wochen Conners 10-item Parent-Teacher Questionnaire aus. Zusätzlich wurde an diesen Tagen das Verhalten in der Schule von trainierten Beobachtern festgehalten. Am Ende der baseline (Woche 4), nach den ersten zwei Wochen experimenteller Diäten (Wochen 6 und 8) und am Ende der Studie (Woche 13) wurden mehrere neuropsychologische Messungen durchgeführt.
Während der zwei Wochen baseline schätzten Mütter, Väter und Lehrer die hyperaktiven Kinder als signifikant hyperaktiver als die Kontrollen, dasselbe Ergebnis lieferten die Fragebögen.

Unter den kombinierten Placebobedingungen schätzten Mütter, Väter und Lehrer die hyperaktiven Kinder nicht signifikant anders ein als unter den kombinierten challenge-Bedingungen. Während der Placebogabe waren die hyperaktiven Kinder übereinstimmend hyperaktiver als die Kontrollen. In beiden Reihenfolgen der Provokationstests ergab sich kein überzeugender challenge Effekt. Challenge und Placebo hatten keinen grossen Einfluss auf den mean disruptive behavior index.
Am Ende der baseline unterschieden sich Hyperaktive und Kontrollen in den 13 untersuchten neuropsychologischen Variablen nicht signifikant voneinander. Die Placebo-challenge Behandlung hatte keinen Einfluss auf die performance der hyperaktiven Kinder bei den neuropsychologischen Messungen.

FITZSIMON, M. et al. 1978
12 hyperaktive Kinder (1 Mädchen) zwischen 6 und 13 Jahren, die durchschnittlich 12 Monate lang K-P-Diät bekommen hatten und nach Berichten der Eltern Verbesserung zeigten, wurden mit 40 mg Acetylsalicylsäure (ein 10jähriges Kind kann 300 mg Aspirin in wiederholten 4stündigen Dosen tolerieren) in einer Doppelblind crossover Studie mit Ascorbinsäure als Placebo provoziert. 7 Kinder erhielten die Tablette zwischen 8.30 und 9 Uhr morgens, 5 Kinder zwischen 13.30 und 14 Uhr. Die Kinder wurden 2,5 Stunden nach Tablettenaufnahme einer Batterie psychologischer und neurologischer Tests unterzogen, die Mütter schätzten 4 Tage lang das Verhalten mit einem erweiterten Conners Parent-Teacher Questionnaire mit 20 Fragen. Zwischen der Gabe der beiden Tabletten lagen zwischen 5 Tagen und 2 Wochen, so dass die Kinder wieder auf "Vorversuchsbedingungen" waren.
2,5 Stunden nach Gabe von Acetylsalicylsäure zeigten die Kinder signifikant schlechtere general cognitive capacity im Knox cubes subtest des Queensland Tests, verschlechterte motorische Koordination und Verlangsamung beim Finger-Nase-Versuch. Am Tag nach Acetylsalicylsäureaufnahme zeigten sich Schlafstörungen.

MATTES, J.A. et al. 1981
11 Kinder zwischen 4 1/2 und 12 Jahren mit Attention Deficit Disorder mit oder ohne Hyperaktivität, die den Angaben ihrer Eltern zufolge unter K-P-Diät verbessertes Verhalten zeigten, erhielten 1 Woche lang Placebo cookies, danach unter Doppelblind-Bedingungen in zufälliger Reihenfolge Placebo cookies oder dieselben cookies mit 13 mg einer Mischung FDA artificial food colors, und zwar jeweils 1 Woche lang während der 4wöchigen Studie. Daneben gab es weiterhin K-P-Diät. Am ersten Tag der Woche erhielten die Kinder 1 cookie, dann jeden Tag eines mehr und schliesslich - falls möglich - am 6. und 7. Tag je 6 cookies, auf dreimal über den Tag verteilt.
Eltern und Lehrer füllten vor Studienbeginn Conners Rating Scale und eine Skala zur Abschätzung typischer hyperaktiver Symptome aus. Eine psychiatrische Untersuchung und das Ausfüllen der 'Children's Diagnostic Scale' schlossen sich an. Der 'Distractibility Test' wurde durchgeführt,und ein Psychologe bewertete das Verhalten des Kindes während des Tests.
Am Ende der Placebo-Woche und am Ende jeden double-blind trial wurden alle genannten Tests wiederholt. Der 'Distractibility Test' wurde 1,5 Stunden nach Gabe von 2 food color cookies durchgeführt.
Bei keinem der ratings von Eltern, Lehrern, Kindern, Psychologen oder Psychiatern ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Placebo- und food color-Bedingungen. Auch der Distractibility Test, der allerdings nur bei 5 Kindern durchgeführt wurde, zeigte keine Provokationseffekte an. Nur die Eltern bemerkten, ob ihre Kinder Placebo oder Farbstoff cookies erhielten.

ABRAMS, B. et al. 1978 ≙ WEISS, B. et al. 1980a
In dieser Doppelblindstudie nahmen nur Kinder mit Verhaltensstörungen (!) (behavioral disturbances) teil, die

a) zwischen 1 und 7 Jahre alt waren,
b) wenigstens 3 Monate lang K-P-Diät erhalten hatten, und nach Meinung der Eltern stark verbessertes Verhalten zeigten,
c) physisch und psychisch gesund waren und
d) deren Eltern der Studie zustimmten und gute Zusammenarbeit erwarten liessen.

Die 22 Kinder (7 Mädchen) bekamen während der 11wöchigen Studie K-P-Diät, wobei auch alle Lebensmittel, die BHA oder BHT enthalten, eliminiert wurden (drei Kinder, die auf Salicylat kein verschlechtertes Verhalten zeigten, bekamen auch salicylatenthaltende Lebensmittel).Die Kinder erhielten täglich zur selben Zeit eine 7-ounce (207 ml) Flasche mit einem kohlensäurehaltigen Getränk, gemixt aus flüssigem Karamel, Zitronensäure und -öl und pulverisiertem Preiselbeersaft, das als challenge Getränk etwas weniger Karamel und Preiselbeersaft und dafür 9,07 mg Yellow No.5 ; 10,73 mg Yellow No.6 ; 13,8 mg Red No.40 ; 0,56 mg Red No.3 ;0,85 mg Blue No.1 ; 0,14 mg Blue No.2 und 0,04 mg Green No.3 ,

also insgesamt 35,2 mg Farbstoffe pro Flasche enthielt. Dies entspricht der normalerweise von gleichaltrigen Kindern täglich aufgenommenen Menge an Lebensmittelfarbstoffen.
In den ersten beiden Wochen gab es nur Placebo für alle Kinder, in den nächsten 8 Wochen gab es an durch Randomisierung bestimmten Tagen eine Flasche challenge Getränk, die letzte Woche war wiederum eine Placebo-Woche. Die Eltern beobachteten täglich die Häufigkeit der für jedes Kind individuell bestimmten 10 target behaviors , füllten Conners Abbreviated Parent Questionnaire aus, notierten Schlafverhalten, Diätverstösse, führten zwei 15minütige Beobachtungen durch, wovon eine innerhalb von drei Stunden nach Getränkeaufnahme stattfand, und wurden telefonisch von den Verhaltensfachleuten nach dem Verhalten des Kindes am vergangenen Tage befragt. Die Lehrer füllten an den Tagen, an denen sie die Kinder sahen einen Abbreviated Teacher Questionnaire aus, und wurden ebenfalls von den Verhaltensfachleuten telefonisch befragt.
Einmal die Woche beobachteten die Fachleute selbst je 15 Minuten lang das Verhalten der Kinder zu Hause und in der Schule. Die Kinder selbst wurden auf verschiedenste Weise motiviert, die Diät einzuhalten.
21 der 22 untersuchten Kinder zeigten keine signifikanten Unterschiede im Verhalten zwischen Placebo- und challenge-Tagen. Die Verschlechterung des einen Kindes unter challenge war auf dem 0,01 level signifikant.

WILLIAMS, J.I. et al. 1976=1977=1978a
In dieser Doppelblindstudie erhielten 26 hyperkinetische Kinder (2 Mädchen) zwischen 6 und 14 Jahren, die wenigstens drei Monate vor der Studie Medikamente bekommen hatten und auf sie (Ritalin oder Dexedrin) ansprachen, 1 Woche lang Ausgangskost (baseline), 4 Wochen lang modifizierte K-P-Diät und dann je 1 Woche lang Stimulantien plus modifizierte K-P-Diät mit Kontroll-cookies, Stimulantien plus modifizierte K-P-Diät mit challenge-cookies, Placebo-Tabletten plus modifizierte K-P-Diät mit Kontroll-cookies und Placebo-Tabletten plus modifizierte K-P-Diät mit challenge-cookies, und zwar in randomisierter Reihenfolge. Jedes Kind diente als seine eigene Kontrolle. Die speziell hergestellten Schokoladen-cookies enthielten 13,5 mg einer Mischung von food colors, wobei statt Red No.40, Red No.2 enthalten war. Während der ersten vier Tage der Woche gab es je zwei challenges. Alle Kinder bekamen nicht dieselben Medikamente und Dosierungen, sondern vielmehr Medikament und Dosis so, wie sie ihnen schon zuvor von ihren Ärzten verschrieben worden waren. Unklar ist, ob die mit den Medikamenten aufgenommenen Mengen an food colors klinisch signifikant sind.
Die Eltern füllten während der baseline ein demographic form aus, ferner während der baseline und in der allerletzten Woche der Studie, in der jedes Kind die Behandlung bekam, die für es am wirksamsten war, Conners 96-item Behavior Checklist. An allen Wochentagen ausser freitags füllten die Eltern Conners 11-item Behavior Checklist aus. Die Mütter füllten jeden Freitag Conners 40-item Behavior Checklist aus. Die Klassenlehrer füllten jeden Montag und Mittwoch Conners 11-item Behavior Checklist und jeden Freitag die 40-item Behavior Checklist aus. Die Mütter führten täglich Buch über die Nahrungsaufnahme ihrer Kinder.
Nach den Bewertungen von Eltern und Lehrern senkten die Medikamente das hyperaktive Verhalten. Über die Wirkungen der Diät gab es keine

eindeutigen Befunde: Die Eltern stellten minimale Diätwirkungen fest, die Lehrer stellten positive Diäteffekte nur fest, wenn die Kinder Placebo-Tabletten bekamen. Einzelne Kinder sprachen auf die K-P-Diät an, aber es gab keine Übereinstimmung mit den Lehrer- und Eltern ratings. Diätverletzungen durch BHT und/oder artificial colors and flavors enthaltende Nahrungsmittel zeitigten minimale und nichtsignifikante Wirkungen auf die wöchentlichen Verhaltens ratings von Lehrern und Eltern.

SWANSON, J.M. et al. 1980

40 hyperaktive Kinder (4 Mädchen) mit einem Durchschnittsalter von 10 Jahren wurden eingeteilt in solche, die auf Stimulantien ansprachen (=hyperaktive Gruppe mit einem Score von 16,2 in Conners Rating Scale) und in solche, die ungünstig darauf reagierten (Score von 12,3). Alle Medikamente wurden abgesetzt, und dann erhielten die Kinder 5 Tage lang K-P-Diät. Am 4. und am 5.Tag bekamen sie vormittags in counterbalanced Reihenfolge Kapseln, die entweder eine Mischung von 9 FD&C colors (Blue No.1 (3,12%), Blue No.2 (1,7%), Green No.3 (0,13%), Red No.3 (6,08%), Red No.4 (0,5%), Red No. 2 (38,28%), Yellow No.5 (26,91%), Yellow No.6 (22,74%) und Orange B (0,54%) (vgl. auch S.153)) oder Placebo (Zucker) enthielten. Bei 20 Kindern (10 in jeder Gruppe) betrug die Provokationsdosis 100 mg dieser Farbstoffmischung, bei den anderen 20 Kindern 150 mg. Täglich um 9.30, 10.30, 11.30 und 13.30 Uhr wurden paired-associated Lerntests durchgeführt.
Eine 4-Faktor Varianzanalyse zeigte, dass die Provokation mit den Farbstoffen das Lernen signifikant verschlechterte, wobei schon die niedrigere Dosis ausreichte. Die Interaktion von challenge und Testzeit war signifikant, was einen schnellen Wirkungsbeginn nahelegt. Bei den 150 mg Farbstoff dauerte es über 30 Minuten, bis die Lernverschlechterung eintrat, das Wirkungsmaximum lag bei 1,5 Stunden, die Wirkung hielt wenigstens 3,5 Stunden an. Während also nach der hohen Farbstoffdosis, wie der Lerntest zeigte, die Aufmerksamkeit gesenkt wird, zeigte sich im zweimal täglich durchgeführten Conner'schen Fragebogen kein Unterschied zwischen Placebo und challenge Bedingungen.

ROWE, K.S. et al. 1978

55 hyperkinetische Kinder erhielten nach pädiatrischer, neurologischer und Verhaltensuntersuchung 6 Wochen lang K-P-Diät , worauf Eltern, Lehrer und Kinderärzte bei 40 eine Verhaltensverbesserung feststellten. 5 verbesserten sich nicht. 26 der 40 zeigten die Besserung auch während der folgenden 6-18 Monate, als die Diät nicht mehr gegeben wurde. Die anderen 14 reagierten nach Berichten der Eltern auf food additives mit Verhaltensverschlechterung, besonders nach roten und gelben Farbstoffen.
9 dieser 14 mit einem Durchschnittsalter von 9 Jahren, die 6 Monate lang stabiles verbessertes Verhalten zeigten, wenn sie K-P-Diät bekamen, nahmen an der Doppelblind crossover Studie teil. Sie erhielten einmal täglich 126 Tage lang eine Placebokapsel oder eine Kapsel mit 49,1 mg Tartrazin oder mit 51,8 mg Carmoisin. Tartrazin und Carmoisin gab es in einer Woche zu zwei getrennten Gelegenheiten. Die Eltern, und wenn möglich die Lehrer, schätzten täglich mit einem 8-item checklist Questionnaire das Verhalten.

1 Junge brach die Studie ab. Von den restlichen 8 Kindern zeigten ein Junge und ein Mädchen Verhaltensverschlechterung nach Provokation mit Tratrazin oder Carmoisin.

LEVY, F. et al. 1978a
22 hyperaktive Kinder (3 Mädchen) zwischen 4 und 8 Jahren erhielten nach 2 Wochen baseline 4 Wochen lang die Australische Version der K-P-Diät. Danach bekamen sie in einem Doppelblind crossover Versuch je 14 Tage lang täglich 5 challenge biscuits mit je 1 mg Tratrazin oder Placebo-challenges. Im Anschluss folgten 4 Wochen washout ohne jegliche challenges.
Lediglich die Mütter stellten mit Hilfe von Conners Parent-Teacher Questionnaire eine Verbesserung des Verhaltens unter K-P-Diät fest. Weder Mütter, Lehrer, Kliniker noch die objektiven Tests konnten am Tag nach der 14tägigen Herausforderung eine Wirkung des Tartrazins auf das Verhalten feststellen.
Betrachtet man nur die Kinder, die nach Angabe der Mütter durch die Diät eine mindestens 25%ige Reduktion der Hyperkinesie zeigten (13 der 22, nach Conners rating scale), so reagierten diese mit einer signifikanten Verschlechterung ihres Verhaltens auf Tartrazin ($p < 0{,}025$).

6 der 19 Studien wurden nicht unter Doppelblindbedingungen durchgeführt oder die Doppelblindbedingungen sind fraglich:

(CONNERS, C.K. et al. 1976a≙1976b; COOK, P.S. et al. 1976; SALZMAN, L.K. 1976a; BRENNER, A. 1977; HINDE,R.C. et al. 1978 ; LEVY, F. et al. 1978b).

5 dieser 6 Studien kommen zu einem positiven Befund für die K-P-Diät:

CONNERS, C.K. et al. 1976a≙1976b
In dieser nicht unter Doppelblindbedingungen durchgeführten Studie erhielten 15 hyperkinetische Kinder zwischen 6 und 12 Jahren nach 4 Wochen Ausgangskost entweder 4 Wochen K-P-Diät und dann eine spezielle Kontrolldiät oder umgekehrt. Eltern und Lehrer urteilten übereinstimmend (Conners 39- und 93-item rating scales), dass die Kinder unter der K-P Diät verglichen zur Ausgangskost weniger hyperkinetisch waren. Wirkungen der K-P-Diät im Vergleich zur eigenen Kontrolldiät stellten nur die Lehrer fest. Die Besserung war grösser, wenn zuerst Kontrolldiät, dann K-P-Diät gegeben wurde.
Unklar bleibt, nach welchen Kriterien die Conner'sche Kontrolldiät zusammengestellt wurde.

COOK, P.S. et al. 1976
15 hyperkinetische Kinder zwischen 10 Monaten und 13 Jahren erhielten in dieser nicht unter Doppelblindbedingungen durchgeführten Studie zwischen 6 und 23 Monate lang K-P-Diät, modifiziert nach in Sydney

verfügbaren Lebensmittel.
Eltern und Lehrer konnten bei 2/3 aller Kinder wesentliche Besserungen durch die K-P-Diät feststellen. Diätfehler führten bei allen 10 K-P-Diät positiven Kindern zu prompten Rückfällen.
Zu beachten sind das Fehlen von objektiven rating scales und von unbehandelten Kontrollen. Fraglich sind die exakte Diagnose der Hyperkinesie, vor allem bei dem Baby, und die genaue Übereinstimmung mit der K-P-Diät.

SALZMAN, L.K. 1976a
15 Kinder, die aufgrund einer positiven Reaktion auf einen sublingualen Farbstoff-Allergietest als hyperkinetisch diagnostiziert worden waren, erhielten 4 Wochen lang die australische Version der K-P-Diät. Die Eltern schätzten das Verhalten der Kinder anhand eines 49-Punkte Tests.
14 Kinder zeigten unter K-P-Diät signifikant verringerte Hyperkinesie. Zufällige Diätverletzungen führten bei allen 11 K-P-Diät positiven Kindern zu Verschlechterungen des Verhaltens.
Die Studie wurde nicht unter Doppelblindbedingungen durchgeführt, standardisierte rating scales und eine Kontrollgruppe fehlten, und die Methode der Diagnose-Stellung ist angreifbar.

BRENNER, A. 1977
32 hyperkinetische Kinder zwischen 6 und 14 Jahren mit der Diagnose "minimal cerebral dysfunction on the hyperkinetic syndrome" erhielten in einer nicht unter Doppelblindbedingungen durchgeführten Studie 6 Wochen lang K-P-Diät. Weitere 27 hyperkinetische Kinder mit derselben Diagnose dienten als Kontrolle.
Eltern, Lehrer und Kinderarzt konnten bei einem Drittel der Kinder deutliche Verhaltensverbesserung durch die Diät feststellen.
Unter Normalkost (Provokation) zeigten 7 von 10 K-P-Diät positiven Kindern eine Verschlechterung. Besonders wirksame challenges waren Schokolade, Tomaten, Bolognas, food colors and flavors.

HINDE, R.C. et al. 1978
10 hyperkinetische Kinder (2 Mädchen) zwischen 5 und 12 Jahren erhielten in einer nicht unter Doppelblindbedingungen durchgeführten Studie die Neuseeland Version der K-P-Diät.
5 Kinder zeigten eine dramatische Besserung ihres Verhaltens, bei 3 weiteren stellten lediglich die Eltern eine mässige Verbesserung fest. Nach Diätfehlern traten bei allen 5 excellent responders 2 bis 3 Stunden nach Verzehr der entsprechenden Lebensmittel die hyperkinetischen Symptome wieder auf.

LEVY, F. et al. 1978b
Die Autoren versuchten, die GOYETTE'sche Untersuchung (s.u.) zu wiederholen. In Abänderung enthielten in dieser unter fraglichen Doppelblindbedingungen durchgeführten Studie die challenges nur einen Farbstoff, nämlich Tartrazin, wobei 4 challenge cookies pro Tag 1 mg Tartrazin entsprach.

7 hyperkinetische Kinder (1 Mädchen) mit einem Durchschnittsalter von 5 Jahren erhielten die 4 challenges oder Placebo cookies täglich in randomisierter Reihenfolge über 14 Tage.
Die Mütter, die das Verhalten der Kinder mit Conners rating scale beurteilten, konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und challenge cookies feststellen.

Der Vollständigkeit halber sind auch die Abstracts der nur in der Literatur zitierten Studien und die der drei 'Fallberichte' hier angeführt:

GOYETTE, C.H. et al. zit. in LEVY, F. et al. 1978b
In einer unveröffentlichten Studie unter fraglichen Doppelblindbedingungen von GOYETTE wurden hyperkinetische Kinder nach folgenden Kriterien ausgewählt:

a) mindestens 25%ige Symptomreduktion von den Müttern mit Conners Hyperkinesie Index geschätzt
b) auf das Verhalten gegründete und klinische Diagnose der Hyperkinesie
c) ein baseline score von wenigstens 15 auf dem Hyperkinesie Index, geschätzt von Müttern und Klinikern.

Das Verhalten der 8 Kinder zwischen 3 und 8 Jahren wurde in der 2wöchigen crossover Studie je drei Stunden lang nach Aufnahme der Lebensmittelfarbstoffe (FDA zugelassene) oder Placebo enthaltenden cookies von den Eltern beurteilt.
In der group X order X challenge-Varianzanalyse ergab sich ein signifikanter Provokations-Effekt.

SPRING 1979 zit. in LIPTON, M.A. et al. 1979
In einer Doppelblind crossover Studie von SPRING erhielten 6 hyperaktive Kinder die von der Nutrition Foundation gelieferten Schokoladen cookies. Die cookies enthielten entweder eine Mischung an artificial colors in der durchschnittlich täglich zugeführten Menge oder aber keine Farbstoffe. Die Kinder wurden entweder in den Wochen 1 und 4 oder in den Wochen 3 und 6 provoziert.
Vorläufiges Ergebnis: Bei einem Kind kam es nach Aufnahme der synthetischen Lebensmittelfarbstoffe zu einer Verschlechterung der Hyperaktivität, wie es die ratings von Eltern und Lehrern anzeigten.
Die Autoren konnten ihre Befunde nicht bestätigen , und sie deuten an, dass die K-P-Diät eine Placebo-Wirkung hervorruft.

SWANSON 1979a zit.in LIPTON, M.A.et al. 1979 bzw. in SOBOTKA,T.J.etal.1979a
8 hyperaktive Kinder waren stationär auf einer Stoffwechsel-Abteilung u.erhielten 5 Tage lang eine Diät ohne natürlich vorkommende Salicylate und ohne künstliche food colors, flavors and preservatives. Anfänglich bekamen die Kinder am Morgen und am Nachmittag je ein cookie der Nutrition Foundation mit 13 mg der Farbstoffmischung (Blue No.1 (3,12%), Blue No.2 (1,7%), Green No.3 (0,13%), Red No.3 (6,08%), Red No.40 (38,78%), Yellow No.5 (26, 91%), Yellow No.6 (22,74%), certified

Orange B (0,54%) (vgl. auch S.153)) oder ein Placebo cookie.
Sechsmal am Tag wurde unter Laborbedingungen ein paired associate learning test durchgeführt. Mit diesem Test, der sich zum Nachweis akuter Wirkungen von Stimulantien als nützlich erwiesen hat, werden cognitive Funktionen erfasst. Die Lehrer und das Laborpersonal füllten zweimal am Morgen und zweimal am Nachmittag einen Conners Hyperactivity Questionnaire aus.
Nach Lebensmittelfarbstoffgabe zeigte sich keine Abnahme der performance bei dieser learning task.

Da nach einer Schätzung von SOBOTKA (1976; zit. in LIPTON, M.A. et al. 1979b) Kinder durchschnittlich dreimal so viel food color mit der Nahrung aufnehmen wie vom Nutrition Foundation geschätzt wurde, führte SWANSON eine weitere Studie durch.
Er testete die Kinder nach Aufnahme von 100 mg Farbstoff, die sich als Bolus in einer mit Schokolade umhüllten Kapsel befanden, und verglich das Lernvermögen mit dem nach Gabe einer Placebo enthaltenden, äusserlich identischen Kapsel.
Das Ergebnis dieser vorläufigen Studie war, dass die ersten 8 untersuchten Kinder positive Wirkungen auf die Farbstoffe zeigten. Eine halbe Stunde nach Aufnahme der 100 mg Lebensmittelfarbstoffe zeigte sich noch keine Wirkung, aber 1,5 und 3,5 Stunden nach Aufnahme ergaben sich signifikante Abnahmen der performance in der paired associate learning task. Einflüsse auf andere Symptome der Hyperkinesie wurden in dieser vorläufigen Studie nicht untersucht.
Die bei vorherigen Provokationsstudien negativen Befunde könnten also auf die zu niedrigen Farbstoffmengen zurückzuführen sein.

MATTES, J. et al. zit. in NATIONAL ... 1980
MATTES et al. untersuchten 13 Kinder, die auf K-P-Diät ansprachen, 3 Wochen lang. In der ersten Woche wurden sie mit Placebo oder mit 78 mg artificial food colorings in speziell hergestellten Lebensmitteln, und zwar dreimal am Tag mit 2 cookies oder candies provoziert. Danach folgte eine Woche ohne Provokation und dann schliesslich noch eine Woche mit Placebo oder 78 mg food coloring. Die Hälfte der Kinder erhielt zuerst Placebo und dann Farbstoffe, die anderen die umgekehrte Reihenfolge. Vor Beginn der Studie und nach jeder Provokations-Phase beurteilten Eltern und Lehrer das Verhalten mit Conners' Fragebogen, ein Psychiater untersuchte das Verhalten und ein Test auf distractability wurde durchgeführt. Die Aufgabe im Labor erfolgte 1,5 Stunden nach challenge Aufnahme.
Bei diesen 13 Kindern konnte bei keiner der Messungen ein Unterschied zwischen aktiven und Placebo challenges festgestellt werden. Und weder Eltern noch Lehrer konnten die Art des challenge erraten.

SWANSON, J.M. 1979b zit. in NATIONAL ... 1980
SWANSON et al. gab 18 hyperaktiven Kindern Kapseln, die entweder Placebo oder Erythrosin B erhielten und zwar bekamen die Kinder 1,3 mg/kg KG (maximum level allowable nach der WHO). Danach wurde stündlich eine paired associate learning task durchgeführt.
Bei der Test performance ergab sich kein Unterschied zwischen den Kindern, die mit Farbstoff provoziert worden waren und denen, die Placebo bekommen hatten.

MARGEN, S.et al.1978 zit. in FEINGOLD...198o und in STARE,F.J.et al.198o
Das Verhalten von 22 hyperaktiven Kindern aus dem Gebiet der San Francisco Bay, die auf K-P-Diät ansprachen, wurde täglich von den Eltern beurteilt. Daneben beobachteten Lehrer und Verhaltensspezialisten das Verhalten der Kinder im Klassenzimmer.
Die Kinder wurden mit einem speziell hergestellten soft drink, der 35,6 mg artificial colors enthielt, provoziert.
Nur ein Kind zeigte einen beständigen Anstieg der hyperaktiven Symptome. Die anderen Kinder zeigten nach Provokation mit den Lebensmittelfarbstoffen keine signifikante Veränderung ihres Verhaltens.

STINE, J.J. 1976
Fallbericht von 2 hyperaktiven Vorschul-Jungen, bei denen die Eltern, Lehrer und Mediziner nach 10 Wochen bzw. 5 Monaten K-P-Diät markante Besserung der hyperaktiven Symptome feststellen konnten.
Der Autor weist auf die langsame und schrittweise Besserung hin im Gegensatz zu Feingold's postulierter plötzlicher und dramatischer.
Die Studie besitzt keine statistische Validität und ist nicht beobachtervorurteilsfrei.

MATTES, J. et al. 1978
Bei einem 10 Jahre alten Jungen, der auf die K-P-Diät sehr gut ansprach und auf Diätverletzung mit dramatischer Verschlechterung des Verhaltens reagierte, wurde die Dosenabhängigkeit der Provokation untersucht. Unter Doppelblindbedingungen wurden pro Tag zwischen 1 und 6 Placebo cookies oder food colorings enthaltende cookies (ein cookie enthielt 1/5 der täglichen food coloring Aufnahme in den USA) gegeben, und zwar jeder cookie Typ 1 Woche lang in ansteigenden Konzentrationen. Am 3. Tag nach 5 Farbstoff enthaltenden cookies war der Junge so hyperaktiv, dass die Mutter sich weigerte, den Jungen noch weiter zu provozieren. Der Lehrer stellte keine Veränderung im Verhalten fest, das Kind selbst fühlte sich ruheloser.

In einer anschliessenden 10wöchigen Doppelblind crossover Studie bekam der Junge an zwei Tagen der Woche per Zufall entweder 3 Placebo cookies oder 3 food coloring cookies.
Die Mutter merkte in 8 der 10 Wochen genau, welche Art cookie ihr Kind erhalten hatte. Der Lehrer urteilte, das Kind habe während der ganzen Studie Placebo erhalten. Auch das Kind selbst konnte nicht zwischen den cookies unterscheiden.

ROSE, T.L. 1978
Zwei 8 Jahre alte hyperaktive Mädchen, die schon wenigstens 11 Monate vor Beginn der Studie K-P-Diät erhalten hatten, und die die folgenden Kriterien erfüllten, nahmen an der Studie teil:

a) Diagnose der Hyperaktivität durch einen Arzt mit nachfolgender Verschreibung von Stimulantien
b) wenn Medikamente gegeben worden waren, so mussten sie wenigstens 4 Monate vor Beginn der Studie abgesetzt worden sein
c) die Hyperaktivität musste wenigstens 2 Jahre bestehen

d) die Eltern vertrauen gegenwärtig darauf, dass die K-P-Diät das alleinige Mittel zur Beeinflussung des Verhaltens ist
e) die Kinder mussten schon wenigstens 4 Monate zuvor K-P-Diät bekommen.

Schliesslich erfüllten nur 2 Mädchen diese Kriterien. Ein Hafermehl cookie ohne jegliche artificial food additives und natürlich vorkommende Salicylate bekamen die Kinder unter allen experimentellen Phasen ausser der anfänglichen baseline. Als challenge konnte dieses cookie 1,2 mg Tartrazin enthalten. Die Eltern notierten täglich ob und welche Medikamente eingenommen wurden und ebenso das Verhalten der Kinder und ob das experimentelle cookie auch jeden Tag gegessen wurde. Die Eltern kannten den Zweck der Studie, nicht aber das design. Beobachter, die den Zweck der Studie nicht kannten, registrierten 6 Wochen lang das Schulverhalten bezüglich der Parameter "on task, out-of seat und physical aggression".
Die Reihenfolge der Diäten erfolgte unter Doppelblindbedingungen: K-P-Diät + kein cookie ; K-P-Diät + 1 cookie ; K-P-Diät + 1 cookie mit Tartrazin ; K-P-Diät + 1 cookie ; K-P-Diät + 1 cookie mit Tartrazin und K-P-Diät + 1 cookie.
Beide Kinder zeigten nach Tartrazin häufigeres und längeres out-of seat-Verhalten und weniger häufig on-task-Verhalten.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die von Feingold postulierten 30-60% der hyperaktiven Kinder, die auf die K-P-Diät mit einer Besserung der Symptome reagieren, zu hoch gegriffen sind und zum grössten Teil auf Placeboeffekte bzw. verbessertes Familienklima zurückzuführen sind.
Doch kann trotz der negativen Beurteilung, die das National Advisory Committee on Hyperkinesis and Food Additives nach seinem Treffen im Januar 1979 abgab (vgl. S.175), nicht ausgeschlossen werden, dass das hyperaktive Verhalten einiger Kinder durch Food Additives, vor allem artificial colors and flavors, provoziert wird, wobei die Provokation bei jüngeren Kindern im allgemeinen besser gelingt . Die Verhaltensverschlechterung ist meist nur in einem kurzen Zeitintervall innerhalb weniger Stunden nach Applikation der Food Additives nachweisbar.

Welches grosse Interesse die Feingold-Hypothese sowohl in der Fachliteratur als auch in der Öffentlichkeit hervorgerufen hat, zeigen die zahlreichen Übersichtsarbeiten über HKS und Food Additives

(HAWLEY, C. et al. 1974a u.b u. 1976; ICGH 1976; IFTEPF 1976; BOYKIN, L. 1978; BREAKY, J. 1978; COOPERMAN, E.M. 1978; LIPTON, M.A. et al. 1979b; WENDER, E.H. 1979a; WEATHERS, D.R. 1980).

und die Übersichtsarbeiten über Arbeiten zur Prüfung der Feingold-Hypothese

(LARKIN, T. 1974; SALZMAN, L.K. 1976b; SPRAGUE, R.L. 1976; SPRING, C. et al. 1976a; HARLEY, J.P. et al. 1977b u. c, 1978a u. b u. 1979; NATIONAL ... 1977 u. 1980; TRAISMAN, E. 1977; WENDER, E.H. 1977 u. 1980; BIERMAN, C.W. 1978; THE FEINGOLD DIET ... 1978; JOHNSON, W.R. 1978; WILLIAMS, J.I. et al. 1978b; DID COOKIES ... 1979; LIPTON, M.A. et al. 1979 ; SOBOTKA, T.J. 1979a; TAYLOR, E. 1979a; CANADIANS ... 1980; CONNERS, C.K. 1980a; DICKERSON, J.W.T. et al. 1980; HORWITZ, D.L. 1980; PRINZ, R.J. et al. 1980; STARE, F.J. et al. 1980; STOCKNER, R. 1980; MATTES, J.A. et al. 1981).

Ferner die zahlreichen Leserbriefe und Kommentare ohne eigene Untersuchungen. Hierbei lässt sich unterteilen in Pro-Feingold

(HYPERACTIVITY ... 1974; PETIT, C. 1974; BREAKY, J. 1976; BURNS, A. 1976; DAVID, O.J. 1976a; DUNN, R.H. 1976; RUSSELL, D.G. 1976; SALZMAN, L.K. 1976b; LEW, F. 1977; BIERMAN, C.W. 1978; GOYETTE, C.H. et al. 1978b; LEVINE, M.D. et al. 1978; MAROS, K.A. 1978; MITCHELL, R. et al. 1978; MORRISON, M. 1978; THE FEINGOLD DIET ... 1978; WERRY, J.S. et al. 1978 ; WOODHILL, J.M. et al. 1978; ARTIFICIAL ... 1979; ATTWOOD, E.J. 1979; CROOK, W.G. 1979c; EDMONDSON, K.W. 1979; FOOD DYES ... 1979; GALE, A.E. 1979; HOLBOROW, P. et al. 1979; KRAUS, H.E. 1979; KRAUS, P.A. 1979; SINAIKO, R.J. 1979; STOCKNER, R. 1980; SWANSON, J.M. et al. 1980b; WEISS, B. 1980b u. 1981; BRUNNER, R.L. et al. 1981).

und Kontra-Feingold (also Feingold-Kritiker)

(BROWN, G.W. 1974; BILLINGSLEY, F. 1976; SPRING, C. et al. 1976a; WERRY, J.S. 1976a; COOK, P.S. et al. 1977; DROESE, W. et al. 1978a u. b ; MILLER, J.S. 1978; WENDER, E.H. 1978 u. 1979b; ADDITIVE FREE ... 1979; BARR, M. 1979; CROOK, W.G. 1979a; FEINGOLD'S REGIMEN ... 1979)

und Stimmen, die eine Beziehung sehen mehr in Richtung

Feingold - HKS und Allergie

(HAVARD, J. 1973; HOFFER, A. 1974; GALE, A.E. 1976; CROOK, W.G. 1979a u. b; SPEER, F. 1980).

Und dass Feingolds Idee keine Überzeugung einzelner weniger ist, zeigen die Gründungen der vielen Associations in USA und in Australien.
In den USA wurde 1975 die'Feingold Association'gegründet, die 1978 ca. 20 000 Familien umfasste, die die K-P-Diät einhielten (MORRISON, M. 1978).
Und in Sydney wurde 1976 die'National Hyperactivity Association' gegründet (MITCHELL, R. et al. 1978).
Doch vertritt in Australien keine Nationale Association alle Gruppen (ATTWOOD, E.J. 1979). Weitere Associations sind:

'Hyperactivity Association of South Australia',
'Brisbane Hyperactivity Association',
'Hyperactive Help',
'Active' und
'Tasmanian Hyperactivity Association'.

Daneben ergab eine Umfrage bei 250 Ärzten in Australien, dass 832 hyperaktive Kinder mit der australischen Version der K-P-Diät behandelt wurden. 371 Kinder (45%) reagierten positiv auf die Elimination der artificial food colors and flavors (WOODHILL, J.M. et al. 1978).

Im folgenden sind statements und recommendations verschiedener National Health and Medical Research Councils oder National Advisory Committees on Hyperkinesis and Food Additives in historischer Abfolge wiedergegeben. Auch sie machen deutlich, dass eine eindeutige, wissenschaftlich-statistisch belegbare Ablehnung der Feingold-Hypothese gegenwärtig nicht möglich ist.

ICGH (Interagency Collaborative Group on Hyperkinesis) 1976

"It is the opinion of the Group that these studies have neither proven nor disproven the hypothesis that a diet free of artificial food colors and flavors reduces the symptoms in a significant number of children with the hyperkinetic-behavior syndrome. The Group feels, however, that the evidence taken as a whole is sufficient to merit further investigation into the relationship of diet and the hyperkinetic syndrome.

RECOMMENDATIONS:

The Group urges that basic behavioral, neurophysiological, and biochemical research in the area of hyperkinesis receive continued support. The possibility that fundamental neurochemical abnormalities underlie many of the manifestations of hyperkinetic behavior is a real one, and the research efforts needed to find these answers are broader than just those discussed in this report.

The Group recognizes that a valid assessment of the Feingold dietary regimen must be designed to test the general therapeutic change that may follow from a mixture of the three components of the regimen, i.e., general nutritional changes, altered social interactions and the elimination of artificial food flavors and colors with separation and assessment of these components to be carried on in an age-continuum of infants, and 1-5 and 6-12 year old children.

The Group is aware that one study presently underway will be completed as of early December and the data analyzed for presentation and review by early 1976. The Group believes that further study with these children should be performed if feasible. Such a study (Model C) would involve testing the children responsive to the K-P diet with food preparations having quantities of artificial food colors and/or flavors consistent with average dietary intakes.

The Group also believes it important to perform another efficacy study of the dietary regimen in an outpatient population (Model B), to be followed by a challenge (Model C) type study on the same population's responders to the K-P diet.

Of additional current importance would be a study to explore whether or not infants with colic, or young children who show high levels of irritability, fidgetiness, sleeplesness and crying, exhibit such behavioral characteristics as a result of intolerance to artificial food colors and/or flavors.

If the studies above demonstrate positive results supporting the efficacy of the K-P dietary regimen in reducing the symptoms of children with the hyperkinesis syndrome, it then becomes a more complex problem to define the etiologic factors and mechanisms involved."

IFTEPF 1976
(Institute of Food Technologists'Expert Panel on Food Safety & Nutrition and the Committee on Public Information)

"Further Study Merited
The human body represents a complex network of interacting systems. Many specific agents react negatively with specific parts of that network, and individual differences are the rule rather than the exception. That complex mixture we call a "diet" can elicit certain negative reactions in specific individuals should arouse concern, but not surprise. Aspirin sensitivity, for example, has been recognized for a long time, and similar reactions have been found occasionally with specific food colors, particularly tartrazine.
In view of the proof of safety required by FDA for the approval of a food additive, the data presented against the use of synthetic colors and flavors as a class of compounds by Dr. Feingold does not justify additional limitations at this time. The FDA has agreed that a symbol denoting that no artificial colors and flavors are used may be employed. However, any implication that such additives are unsafe or unhealty would be considered"misbranding" and would not be permitted.
The FDA has also formed an Interagency Collaborative Group on Hyperkinesis, composed of 29 specialists from a number of federal agencies and headed by Dr. Albert C. Kolbye, Associate Director for Sciences of the FDA's Bureau of Foods. The group released a preliminary report in early January 1976 (prior to release of the Wisconsin data) stating that studies to date "have neither proven nor disproven the hypothesis that a diet free of artificial food colors and flavors reduces the symptoms in a significant number of children with the hyperkinetic behavior syndrome" (ICGH, 1976).
The report added that "the evidence taken as a whole is sufficient to merit further investigation into the relationship of diet and the hyperkinetic syndrome."

National Advisory Committee on Hyperkinesis and Food Additives 1977

"It is apparent that what seems on the surface to be a single research problem, namely the rigorous testing of the Feingold hypothesis to yield a clean yes or no answer, has turned out to be more subtle and complex. Many factors have contributed to this. Behavioral change is the deciding factor in all of this research, and the behavior and its measurement is so dependent upon psychological influences in the home and school that it is difficult to isolate the single variable of food additives. In addition, the problem of biological variance of unknown dimensions makes it difficult to be certain that some population may not be susceptible to additives. Finally, only a small number of investigators are involved in this type of research. Each of these has exerted his right to scientific freedom by conducting research which, while staying within the limits of the basic strategies suggested by the FDA and the Nutrition Foundation Advisory Committee, nonetheless expresses his unique interests and motivations. In the long run, these variations will help to give better answers, but at this moment it makes comparison of the work of different groups difficult to interpret.
Despite the limitations of the present evidence it should be

emphasized that there are presently no data to suggest that initiation of major changes in food manufacture or labeling is urgently needed."

Das National Health and Medical Research Council von Australien gab in seiner 85. Sitzung im Juni 1978 folgende Erklärung ab (NEAL, B. 1979):

" Dr. Benjamin Feingold's theories on the association between food additives and hyperkinesis in children have recently received wide attention in the Australian press.
Dr. Feingold suggests that some individuals are genetically predisposed to toxic effects of some naturally occuring and synthetic chemicals in food and that the consumption of these chemicals by susceptible individuals results in a variety of behavioural and neurological abnormalities. Conditions for which a dietary cause is suggested include hyperkinesis in children, juvenile delinquency, various forms of epilepsy, strabismus, nystagmus, mental retardation, autism, dyslexia,and the behavioural component of Down's syndrome. The elimination from the diet of possible causative agents forms the basis of the Feingold treatment of these disorders. Naturally occuring and synthetic salicylates and food colourings and flavourings have been particularly implicated. Dr. Feingold claims a success rate of about 50 per cent with the use of the elimination diet.
The evidence for these claims is based on the clinical observations that improvement in behaviour occurs when the elimination diet is used and that deviation from the diet causes a return of the abnormal behaviour. Such results are not conclusive as no allowance is made for effects related to changes in the family environment when the diet is implemented or for the spontaneous remission often observed with behavioural problems in children. Several carefully controlled double blind studies have been carried out and have, in general, failed to establish a connection between dietary components and hyperkinesis. As these studies have been inconclusive, the Feingold theory cannot be regarded as proven at the present time. The preliminary conclusions of the United States Advisory Committee on the relationship of diet to hyperkinesis were that such a relationship has not been established, that a diet free of salicylates and food additives does not improve hyperkinetic children and that the dietary measures recommended by Dr. Feingold should not be carried out without medical supervision.
The usage of food additives in Australia is strictly controlled and is subject to continual scrutiny by expert committees of the NH&MRC. All proposals for the use of food additives are closely examined in terms of the technological need for the additives and of the safety of the additives as demonstrated by rigid toxicological testing. The evaluation procedures used are those adopted by WHO.
The present attention focused on dietary restrictions should not deny individuals access to other methods of treatment which have been shown to be safe and effective.
It should be pointed out that the Feingold diet is an elimination test diet and it should not be maintained indefinitely because of possible nutritional disadvantages and its unproven value."

Der National Institute of Mental Health workshop on the hyperkinetic behavior syndrome (USA) beschloss im Juni 1978, dass

"at most there is a special diet (containing no food dyes) and that there may also be a small subgroup who manifest abnormalities on laboratory tests when challenged with food additives and dyes." (zit. in LAFFERMAN, J.A. et al. 1979).

Das National Advisory Committee on Hyperkinesis and Food Additives traf sich im Januar 1979 und gab nach einer Übersicht über die Forschung der vergangenen vier Jahre zu dieser Thematik die folgenden Empfehlungen ab (NATIONAL ... 1980):

"Recommendations
The studiesreported here represent the efforts of dozens of investigators over more than a four year period at a cost which has probably exceeded the million dollar level.
It is our opinion that the studies already completed provide sufficient evidence to refute the claim that artificial food colorings, artificial flavorings, and salicylates produce hyperactivity and/or learning disability. We see no indication based on this evidence for the continuation of high priority, specially funded programs for further investigation in this area. We also see no need for changes in public policy with regard to the use of artificial food colorings in the food industry based upon the putative relationship between artificial colorings and behavior problems in children. There is insufficient evidence to suggest a ban of foods containing artificial food colorings in the federally supported school lunch program.
The general need to remain vigilant regarding the safety of food colors should stand on its own merits and bears no relationship to the specific disorders of hyperactivity and/or learning disability.
There is no scientific need, in our opinion, for a symbol on food labels indicating the absence of food additives for the purpose of treating hyperactivity and learning disability. The question of what does constitute an appropriate food label is an issue that lies outside the scope of this committee's deliberations."

Im Jahre 1981 kam ein Expertenkomitee des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses der EG zu folgender Schlussfolgerung (COMMISSION/EG ... 1981):

"It would therefore be fair to state that there is no good evidence to support Feingold's hypothesis; but it is perhaps not possible to give all food additives a completely clean bill in terms of behavioural toxicity."

Für eine ursächliche Beteiligung von Food Additives an dem Auftreten von Verhaltensänderungen sprechen auch die in vitro Studien von SILBERGELD, E.K. (zit. in FOOD DYES ... 1979), dass Erythrosin B die Gehirnzellen an der Aufnahme von DA hemmt. Dabei ist Erythrosin B 100 mal wirksamer als Amphetamin.

Nach MAILMAN, R.B. et al. (1980) beeinflusst die synaptosomale Proteinkonzentration im Inkubationsmedium die Inhibitorwirkung von Erythrosin B auf die DA-Aufnahme in die Synaptosomen in nicht-linearer Weise.

LOGAN, W.J. et al. (1979) fanden, dass eine Mischung von 7 Lebensmittelfarbstoffen, jeweils in der Konzentration von 1 µg/ml (FD&C Blue No.1, Blue No.2, Red No.2, Red No.3, Red No.4, Yellow No.5 , Yellow No.6), im Rattenhirnhomogenat eine signifikante aber variable Abnahme der Akkumulation von 8 Neurotransmittern oder Neurotransmitterpräkursoren (Cholin, DA, GABA, Glutaminsäure, Glycin, NE, Serotonin und Taurin) auf Werte zwischen 36 und 70% der Kontrollwerte verursachte.
In der Konzentration von 1 µg/ml hemmt nur Erythrosin B (Red No.3) die DA-Akkumulation. Die Mischung der Lebensmittelfarbstoffe ohne Erythrosin B hemmt die DA-Akkumulation nicht mehr.

Nach LAFFERMAN, J.A. et al. (1979) hemmt Erythrosin B in Synaptosomen des Nucleus caudatus von Ratten die DA-Aufnahme 'nicht-kompetitiv' im 10 bis 800 Mikromolar-Bereich. Halbmaximale Aufnahme-Hemmung erfolgt bei 45 µmolar. Erythrosin B erniedrigt auch die nicht gesättigte Bindung von DA an die Synaptosomenmembran.

Nach früheren Befunden (zit. in LAFFERMAN, J.A. et al. 1979) erhöht Erythrosin B präsynaptisch sowohl die Frequenz als auch die Amplitude der Miniatur-Endplattenpotentiale, wahrscheinlich über die Erhöhung der Fusion der synaptischen- und der Plasmamembran. Postsynaptisch bewirkt Erythrosin B eine Erhöhung der K^+-Leitfähigkeit durch die Muskelfaser-

membranen. In ähnlicher Weise erhöhen Erythrosin B und verwandte Farbstoffe bei Weichtieren die Permeabilität von K^+ durch die Membranen von Neuronen.

In isolierten neuromuskulären Synapsen des Frosches bewirkt Erythrosin B in Konzentrationen von 10 µM oder höher einen irreversiblen, dosenabhängigen Anstieg der Neurotransmitterfreisetzung. Dieser Anstieg ist nicht abhängig von der Anwesenheit von Ca-Ionen (AUGUSTINE, G.J. et al. 1980).

In der ersten bekannten in vivo Studie über mögliche Wirkungen von Erythrosin B auf das Verhalten fanden BREESE, B.R. et al. (1975 zit. in MAILMAN, R.B. et al. 1980) bei Ratten, die als Neugeborene 6-OHDA oder nur die Trägersubstanz intracisternal und später bei einem Gewicht von 73-105 g 50 mg/kg Erythrosin B i.p. injiziert bekommen hatten, keine Wirkung des Erythrosins auf die lokomotorische Aktivität.

SWANSON, J.M. konnte 1979 in einer unveröffentlichten Studie (zit. in MAILMAN, R.B. et al. 1980) zeigen, dass Erythrosin B bei Ratten in einer Dosis von 50 mg/kg KG oder höher das punished behavior erhöhte.
Red No.40 (Allura Red) erhöhte dagegen in einer Konzentration von 50 mg/kg KG die Zahl der empfangenen Schocks nicht.

Erhielten 220-290 g schwere männliche Ratten 100 mg/kg KG Erythrosin i.p. , so zeigten sie verglichen mit den Kontrollen höhere lokomotorische Aktivität (MAILMAN, R.B. et al. 1980).

Bei Ratten, die zum Teil mit 6-OHDA vorbehandelt worden waren, und die 0-2 mg/kg KG einer Mischung von 7 FD&C Food colors erhielten, kam es zu Anstiegen der Aktivität, wobei aber keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung bestand (SHAYWITZ, B.A. et al. 1978 u.1979):

SHAYWITZ, B.A. et al. 1978a
Ratten wurden in folgende Gruppen eingeteilt: Behandlung am 5. Lebenstag mit 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) und Gabe von 0,5; 1 oder 2 mg/kg KG einer Mischung von in Amerika üblichen Lebensmittelfarbstoffen); 6-OHDA behandelte Tiere, die Wasser bekamen; 'normale' Ratten, die die Lebensmittelfarbstoffe erhielten und 'normale' Tiere, die Wasser bekamen. Durch 6-OHDA betrugen die DA-Spiegel im Gehirn nur noch 5o% der der Kontrollen, NE war unverändert.
Die 6-OHDA-Tiere waren aktiver als die Kontrollen; bei der höchsten Farbstoffdosis war diese Aktivität noch höher. Die 'normalen' Tiere, die die Lebensmittelfarbstoffe bekommen hatten, zeigten deutlich verschlechtertes Lernen, sowohl mit 2o Tagen im T-maze als auch mit 27 Tagen in der shuttle box.

SHAYWITZ, B.A. et al. 1979
Die Würfe von Sprague-Dawley-Ratten wurden am 5. Lebenstag auf 8-9 Tiere reduziert und bekamen 6-OHDA oder Saline intracisternal injiziert. Vom 5.-3o. Lebenstag erhielten die Tiere per Schlundsonde 0; 0,5; 1 oder 2 mg/kg KG einer Mischung von Lebensmittelfarbstoffen (FD&C Blue No.1; FD&C Blue No.2; FD&C Green No.3; FD&C Red No.3; FD&C Yellow No.5; FD&C Yellow No.6 und Orange B).
Am 12., 15., 19. und 26. Tag wurde je 4 Stunden lang die Aktivität der Tiere mit einem Videogerät aufgezeichnet. Mit 21 Tagen wurde das avoidance Lernen im T-maze und mit 28 Tagen in einer shuttle-box bestimmt.
Nach 0; 0,5; 1 oder 2 mg/kg KG Farbstoff betrugen die Aktivitäten 55%; 52%; 44% oder 65%, also keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung.
Die Saline-Tiere zeigten nach 0,5 mg/kg Farbstoff eine signifikant längere Fluchtlatenz am 21. Tag im maze. Die avoidance in der shuttle-box erlernten alle Tiere gleich gut.

Erhielten mit 6-OHDA oder Saline vorbehandelte Ratten vom 4.-19. Lebenstag über eine Magenfistel täglich 1 mg/kg KG einer Mischung von 8 FD&C Food Colors und danach dieselbe Dosis über das Futter, so waren sie signifikant aktiver und erlernten die shuttle-box avoidance schlechter als die Kontrollen.
Auf die Catecholamin-Gesamtgehalte im Gehirn hatten die Farbstoffe keinen Einfluss (GOLDENRING, J.R. et al. 198o).

Wurden verschiedene Lebensmittelzusatzstoffe Nagern in Futter oder Trinkwasser gegeben, so ergaben sich die folgenden, nicht einheitlichen Wirkungen auf das Verhalten (vgl. auch III.2.4, S. 373). Man beachte jedoch die unten angeführten starken Einflüsse von Testmethode, Applikationszeitpunkt etc. auf die Ergebnisse.

1-2% Tartrazin im Futter veränderte bei Ratten weder open-field- oder Photometer-Aktivität noch das Lernen (SOBOTKA, T.J. et al. 1977).

1 mg/kg KG/Tag Erythrosin B beeinflusste weder die Gesamtaktivität noch die avoidance performance junger Ratten (GOLDENRING, J.R. et al. 1981).

Verschiedene Mengen BHA im Futter von Ratten hatten keinen Einfluss auf die open-field- oder Laufrad-Aktivität noch auf das Lernen. Bei Mäusen war nach BHA die Aktivität im Photoaktometer unverändert, das avoidance-Lernen verschlechtert (STOKES, J.D. et al. 1974; VORHEES, C.V. et al. 1981).

Nach BHT waren open-field- und Laufrad-Aktivität und das Lernen von Ratten unverändert. Bei Mäusen war nach BHT die Aktivität im Photoaktometer unverändert und das avoidance-Lernen verschlechtert (STOKES, J.D. et al. 1974; BRUNNER, R. et al. 1977; MEYER, O. et al. 1980).

Nach Futter mit bis zu 1,8% Carrageen waren bei Ratten open-field- und Laufrad-Aktivität sowie das Lernen unverändert (VORHEES, C.V. et al. 1979).

Nach MSG im Futter waren bei Ratten die open-field-, Laufrad- oder Photoaktometer-Aktivität unverändert oder erniedrigt, das Lernen verschlechtert oder unverändert (WEISS, L.R. et al. 1971; PRADHAN, S.N. et al. 1972; TADOKORO, S. et al. 1974; VORHEES, C.V. et al. 1979).

MKG im Futter beeinflusste die motorische Aktivität von Ratten nicht, das Lernen war verbessert (WEISS, L.R. et al. 1971).

30 mg% Cyclamat im Trinkwasser von Ratten führten zu unveränderter oder erhöhter open-field- oder Laufrad-Aktivität,

das Lernen war verbessert oder unverändert (STONE, D. et al. 1969 ≙ 197o).

2-6% Aspartam im Futter erniedrigten oder liessen die open-field- oder Laufrad-Aktivität von Ratten unverändert; das Lernen war unverändert oder verschlechtert (BRUNNER, R.L. et al. 1979).

Mit diesen zeitlich parallel laufenden tierexperimentellen in vitro und in vivo Studien zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus über die durch künstliche Lebensmittelfarbstoffe hervorgerufenen Verhaltensänderungen ist erst der Anfang gemacht. Vor allem die Befunde über die Wirkungen von Erythrosin B lassen aufhorchen.
Die zukünftigen Studien werden hoffentlich bald mehr Aufklärung bringen, was im Fall erwiesener Wirkungen von Food Additives auf das Verhalten auch neue Überlegungen bezüglich weiterer Duldung oder spezifischer Warnhinweise bedeuten würde.

II.6.2.2 Phosphat-Hypothese von HAFER

HAFER, H., Mainz, postuliert seit 1975 aufgrund von Beobachtungen an inzwischen 8 Kindern mit MzD (Minimale zerebrale Dysfunktion) einen kausalen Zusammenhang zwischen anorganischem Phosphat, das Lebensmitteln zugesetzt ist (es wirke in Mengen von 100 mg) und hyperaktivem Verhalten bei Kindern, da nach Einhaltung der von ihr angegebenen Diät eine deutliche Besserung des Verhaltens bei allen Kindern eintrat, und Diätverletzungen prompt Rückfälle auslösten (HAFER, H. 1976; 1977 und 1978a und b).
Die Hypothese beruht auf den folgenden Überlegungen (zitiert bei WALTHER, B. et al. 198o): "MBD-Kinder gehören einer endokrinen Extremvariante an, die durch Insuffizienz des Noradrenalin-Stoffwechsels charakterisiert ist und auf Phosphat-Zusatz in der Nahrung mit metabolischer Alkalose reagiert, welche zu den bekannten Erscheinungen der motorischen Unruhe und derjenigen Verhaltensstörungen führt, die als "minimal brain dysfunction" bezeichnet wird."
Entsprechende Parameter wurden von Hafer jedoch nicht ermittelt bzw. publiziert.

Die Diät nach Hafer (von Hafer als "phosphatarme" Diät bezeichnet, aufgrund von Berechnungen nach STOLLEY, H. et al. (1979) nur eine "phosphatreduzierte" Diät) verbietet alle Lebensmittel mit Zusatz von anorganischem Phosphat (z.B. Cola-Getränke, Frisch-, Brüh- und Bratwürste, Schmelzkäse und Backpulver enthaltende Backwaren, käufliches Speiseeis, Alkohol, einige Medikamente und Stärkungsmittel); Lebensmittel, die natürlicherweise viel organisches Phosphat enthalten, sind limitiert (also Eier, Nüsse, Vollkornprodukte, Milch, Käse, Kakao, Zitrusfrüchte).

In einer nicht veröffentlichten Studie der Psychiatrischen Klinik der Universität Mainz haben ROY-FEILER, B. und STARZINSKI, T. (ROY-FEILER, B. et al. 1978; bzw. zitiert in WALTHER, B. et al. 1980) die Hypothese an 15 Kindern (12 Jungen) im Alter von 4-18 Jahren überprüft. Nach mindestens 6wöchiger Gabe phosphatarmer Diät nach Hafer, die im häuslichen Milieu durchgeführt wurde, erfolgte ambulant in der Klinik eine Provokation mit Phosphat, und zwar unter Doppelblindbedingungen, entweder mit einer phosphatreichen Mahlzeit (Phosphat-Gehalt nicht angegeben) oder einer Phosphat-haltigen Tablette (75 mg anorganisches Phosphat) - jeweils im Wechsel mit Placebo. Vor und nach Gabe der Phosphat- oder Placebo-Tablette wurden die Serum-Spiegel von anorganischem Phosphat, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid und der Blutzucker bestimmt. Nach Tablettengabe wurden ein EEG mit verlängerter Hyperventilations-Provokation abgeleitet, der Blutdruck gemessen sowie von 2 Untersuchern mehrere nicht näher spezifizierte psychodiagnostische Tests durchgeführt.
Die beiden Untersucher stellten bei allen Kindern nach Belastung mit Phosphat deutliche Verschlechterung des Verhaltens fest. EEG und blutchemische Parameter blieben völlig unbeeinflusst.

Da zu der Studie keine Details vorliegen und eine statistische Bearbeitung nicht erfolgte, ist eine objektive Beurteilung nicht möglich. 100%ige Diät-Erfolge auf der einen Seite und Verschlechterung des Verhaltens nach Phosphat-Belastung, wieder bei allen Kindern, auf der anderen, lassen jedoch erhebliche Zweifel an Planung, Durchführung und Auswertung der Studie und der Beweiskraft ihrer Ergebnisse aufkommen.

Die Phosphat-Hypothese wurde ferner an der Universitäts-Kinderklinik Mainz von WALTHER, B. et al. überprüft. Die Autoren lehnen die Hypothese eindeutig ab, die Ergebnisse ihrer Studie sind in einer Publikation (WALTHER, B. et al. 1980) sowie einem "Ersten Gesamtbericht" vom 24.7.1981 (36 Seiten, ohne Tabellen-Anhang), der uns vom Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit mit Schreiben vom 7.10.1981 zugesandt wurde, zusammengestellt.
Beim Vergleich der beiden Mitteilungen finden sich mehrere unterschiedliche Angaben; dies ist im folgenden durch Werte in Klammern berücksichtigt.

Beobachtet wurden 35 Kinder, darunter 32 Jungen, im Alter von (4) 5 bis 15 Jahren. Allerdings handelte es sich nicht um ein einheitliches Kollektiv. Ein HKS im engeren Sinne (Leitsymptom: Bewegungsunruhe) bestand bei 51% der Kinder, und bei 80% der Probanden, also bei 28 Kindern, wurde eine minimale Cerebralparese diagnostiziert. Das Kollektiv besteht zudem aus 2 Untergruppen: Während die ersten 15 Kinder von Schulpsychologischen Diensten und Erziehungsberatungsstellen, einige wenige Kinder von Kinderärzten an die Klinik überwiesen worden waren (genaue Angaben über jeweilige Anzahl bzw. Spezifizierung fehlen), handelte es sich bei der zweiten, 20 Kinder umfassenden Gruppe, mit einer Ausnahme um Kinder, deren Eltern eine Überprüfung auf Vorliegen einer "Phosphat-Unverträglichkeit" wünschten, nachdem sie aus der Presse von der Phosphat-Hypothese erfahren und nach Einhalten der phosphatarmen Diät günstige Effekte bei ihren Kindern beobachtet hatten.
Der Versuchsplan für die Diätverabreichungen lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Normalkost : 2 bis 6 Wochen (keine Angabe), 1000 bis 1500 mg P pro Tag (keine Angabe), n = 31 Kinder

Phosphatarme Kost (= "strenge Diät"): 4 bis 7 (3 bis 6) Wochen, 500 bis 700 mg P/Tag, n = 35 Kinder.

"Additiva-freie" Diät : 4 bis 15 (5 bis 6) Wochen, 900 bis 1200 (900 bis 1000) mg P/Tag, n = 30 Kinder.

Die entsprechenden Diäten wurden von den Eltern anhand von Tabellen zusammengestellt, wobei sie zweimal wöchentlich alle Lebensmittel und Zutaten auswogen. Analysen wurden nicht durchgeführt, so dass es sich um geschätzte P-Aufnahmemengen handelt.
Auf die in der Publikation genannte Bestimmung physiologischer Serum-Parameter wurde wegen erheblicher Belastung der Kinder durch die Venenpunktion offensichtlich verzichtet. Eltern und teilweise auch die Lehrer bewerteten das Verhalten der Kinder in ihrem natürlichen sozialen Umfeld, ein einziger Untersucher beurteilte spezifische Leistungs- und Funktionsmerkmale sowie das Verhalten bei verschiedenen Laborbedingungen (s.u.), 28 der 35 Kinder wurden von ihm unter allen drei Ernährungsbedingungen beobachtet.

Im offenen Versuch wurden 32 Kinder mit 6oo mg P p.o. provoziert, unter Doppelblindbedingungen erhielten 35 Kinder während der phosphatarmen und 3o Kinder während der Additiva-freien Kost jeweils 5oo mg P p.o..
Die korrekte Tablettengabe im Provokationstest unter Doppelblindbedingungen solltendurch Phosphat-Bestimmung im Urin überprüft werden ,entsprechende Konzentrationsangaben fehlen jedoch in beiden Mitteilungen.
Im Zeitraum von 2 bis 3 1/2 Stunden nach Tablettengabe wurde das Verhalten durch die Eltern und den Untersucher beobachtet.

Bezüglich der Beurteilung des Diät-Erfolges ergaben sich zwischen den beiden Probanden-Kollektiven krasse Unterschiede: Einem Responder unter den 15 von Schulpsychologischen Diensten und Erziehungsberatungsstellen oder Kinderärzten überwiesenen Kindern stehen 13 (12) Responder von 2o Probanden der anderen Gruppe gegenüber. Auffällig ist, dass es dem klinischen Untersucher in keinem Fall möglich war, eine durchgehend anhaltende Verhaltensbesserung unter Diät zu registrieren, im Gegensatz zu den Eltern (Väter und Mütter unterschieden sich häufig in ihrer Einschätzung) und zum Teil auch der Lehrer. (Da die Lehrer grössere Kooperations-

bereitschaft zeigten, wenn die Eltern Diäterfolge ihrer Kinder feststellten, wurde auf eine Einbeziehung der Lehrerurteile in die Auswertung verzichtet).

Auf die Ergebnisse der offenen Phosphat-Belastung mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen soll hier nicht näher eingegangen werden, da negative Placebo-Effekte wahrscheinlich sind. Die während der phosphatarmen Diätphase durchgeführte Belastung mit Phosphat unter Doppelblindbedingungen ist wegen nicht konstant gehaltener Versuchsbedingungen nicht zwanglos interpretierbar.
Die Ergebnisse der Provokation mit Phosphat unter Doppelblindbedingungen in der "Additiva-freien" Phase seien im folgenden wörtlich aus dem "Ersten Gesamtbericht" (Kapitel 4.3., Seite 33/34) zitiert:

"4.3. Doppelblindversuch in additivafreier Diätphase

Am Provokationsversuch in der additivafreien Diätphase nahmen 12 der 15 Kinder der 1.Untersuchungsgruppe sowie 18/20 aus der 2.Gruppe teil, die Versuchsbedingungen waren für alle Kinder gleich und erfolgten mit nichtdragierten Tabletten. Bei 20 Kindern (18 der 2. und 2 Kindern der 1.Gruppe mit Langzeit-Diät) wurde eine schriftliche Befragung der Eltern zum Verhalten nach Tablettengabe durchgeführt.

4.3.1. Ergebnis der Verhaltenseinschätzung

Von den Eltern wurde 14mal eine Verhaltensverschlechterung registriert, die 7mal nach Phosphat- und 7mal nach Placebogabe auftrat. Die Zuordnung der Verhaltensunterschiede zur Placebo- und Phosphatsituation war bei 13 Eltern falsch, bei 7 richtig. Aus den Conners-Protokollen des Untersuchers wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

1. für die Gesamtstichprobe von N=30 Kindern
   unter Placebobedingung: 9.70 ± 7.62
   unter Phosphatbedingung: 7.93 ± 6.23
   dabei 13mal höherer Wert unter Placebo, 10mal höherer Wert unter Phosphat, 7mal kein Unterschied, Wilcoxon-Test n.s.
2. für Stichprobe von N=20 Kindern
   unter Placebobedingung: 8.55 ± 7.32
   unter Phosphatbedingung: 7.60 ± 6.21
   dabei 6mal höherer Wert unter Placebo, 8mal höherer Wert unter Phosphat, 6mal kein Unterschied, Wilcoxon-Test nicht signifikant.

Die Beziehung zur Beurteilung der Eltern ergibt sich aus den folgenden Werten:

	Eltern sehen Verschlechterung unter Placebo	unter Phosphat
Conners-Wert unter Placebo	8.0 ± 7.92	9.57 ± 6.5
Conners-Wert unter Phosphat	7.3 ± 6.4	8.14 ± 6.3

der für die Gesamtgruppe höhere-jedoch nicht signifikant unterschiedliche-Conners-Wert unter Placebo bleibt auch bei dieser Zuordnung bestehen.
Aus der Verhaltensbewertung von Eltern und Untersucher sind die Placebo- und Phosphatsituation nicht zu unterscheiden.

4.3.2. Testergebnisse

In der 2.Doppelblindprovokation wurden 6 Testverfahren durchgeführt:

- Wiener Determinationsgerät: Reiz-Reaktionsversuch unter zunehmender Geschwindigkeit; bewertet wird die Zahl richtiger Lösungen sowie die Leistung bei selbst gewähltem Anspruchsniveau.
- Wiener Determinationsgerät: Ausdauerversuch mit Rückkopplung bei fehlerhaften Reaktionen; bewertet werden Ausdauer, Tempo und Fehlerhöhe
- Test D2: Konzentrationsmessung in einer Durchstreichaufgabe. Bewertet werden Leistungsmenge, Leistungsgüte und psychomotorische Kontrolle auf g rund der Strichlänge
- Motor Accuracy Test: Nachfahren einer Linie mit dem Bleistift; bewertet werden Tempo und Leistungshöhe
- Mannzeichentest: Zeichnung eines "Kindes" bei Vorlage von Bleistift und 4 Farben. Bewertung der Ausführung sowie Standardbewertung
- Leveling Sharpening House-Test: Verfahren zum kognitiven Stil in der Dimension der Wahrnehmungsgenauigkeit. Bewertet werden Zahl, Art und Richtigkeit wahrgenommener sukzessiver Veränderungen in der Bilderabfolge

Für 3 der insgesamt 43 Einzelmerkmale werden signifikante Unterschiede zwischen Placebo- und Phosphatsituation ermittelt:

- im Motor Accuracy-Test ist die Bearbeitungszeit geringer in der Phosphatsituation; bei einer Tendenz zu höherer Fehlerzahl ist die Fehlerzahl/Zeiteinheit unter Phosphat grösser
- im Mannzeichentest ist die Zahl der Hinweissymptome für "Hirnschaden" (nur für Jungen aus gewertet) unter Phosphat höher.

Für die Merkmale im Reaktionsverhalten, kognitiven Stil und Konzentration ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Somit kann für die 2.Doppelblindsituation in zwei Merkmalen eine Verschlechterung in der erwarteten Richtung

beobachtet werden: psychomotorisch impulsiveres Verhalten im Papier-Bleistift-Versuch des Motor Accuracy Test und höhere Zahl auffälliger Zeichenmerkmale im Mannzeichentest bei den Jungen. Für das Leistungsverhalten insgesamt ebenso wie für die Einschätzung durch Eltern und Untersucher ist eine eindeutige Beziehung zur Phosphat- und Placebogabe nicht erkennbar.
Der Vergleich der Testergebnisse in der 1. und 2.Provokation zeigt für den Motor Accuracy-Test und die Reiz-Reaktionsversuche (beide Verfahren den Kindern aus vorherigen Situationen bekannt) keine signifikanten Unterschiede. Für den ebenfalls bereits bekannten Konzentrationstest D2 ergibt sich eine Leistungssteigerung bei ausfahrender Motorik in der 2.Provokation. Im Mannzeichentest ist die Figurgrösse signifikant höher in der 1.Situation, im Leveling Sharpening-House-Test zum kognitiven Stil ergibt sich ein Übungsgewinn in der 2. Situation.
Die Phosphatgabe erfolgte für 16 Kinder in der 1. und 14 Kinder in der 2.Provokation."

Ende des Zitates.

Verglichen mit den im Zusammenhang mit der Feingold-Hypothese durchgeführten Studien liegen zur Phosphat-Hypothese deutlich weniger und mit geringerem Aufwand durchgeführte Untersuchungen vor.
Abgesehen davon, dass keinerlei biochemische Parameter vorliegen, die einen Hinweis auf einen möglichen Wirkungsmechanismus gestatten, erscheint es äusserst unwahrscheinlich, dass Phosphatgehalte oder -Zusätze zu Lebensmitteln bei üblichen Verzehrsgewohnheiten einen wesentlichen Faktor für die Auslösung von HKS darstellen. Ob in Einzelfällen trotzdem eine Beteiligung von Phosphat bei der Auslösung von HKS mit eine Rolle spielt, kann definitiv nur dann beantwortet werden, wenn Ergebnisse aus Untersuchungen vorliegen, die mindestens die 1976 vom ICGH (vgl. S. 148) erhobenen Minimalanforderungen an Diätstudien erfüllen.

II.7 Behandlungsmöglichkeiten des HKS

II. 7.1 Medikamentöse Therapie

Bei Nachweis der unter II. 2.2 aufgeführten Befunde und Vorliegen der Diagnose HKS (II.3) kommt neben der Beseitigung zugrundeliegender Ursachen (II.4) unter anderem eine medikamentöse Behandlung in Betracht.

Eine Durchsicht der Literatur bis 1980 einschließlich ergab, dass zur Behandlung von HKS insgesamt 71 Substanzen eingesetzt worden sind. Die generic names dieser Pharmaka sind in der folgenden Übersicht (Tab.22) alphabetisch aufgeführt.

Tabelle 22:

Generic names der bei HKS angewandten Pharmaka

Acetazolamid	Fenetyllin	Pemolin
Amitriptylin	Fluphenazin	Penicillamin
Amphetamin	GABA	Perphenazin
Amphetaminil	Glutaminsäure	Phenobarbital
Beclamid	Haloperidol	Phenytoin
Benzatropin	Hydroxyzin	Pipamperon
Benzoctamin	Imipramin	Pipradol
Ca Disodium EDTA	Isocarboxazid	Piracetam
Carbamazepin	Levamphetamin	Primidon
Carisoprodol	Levodopa	Prochlorperazin
Chlordiazepoxid	Lithium	Promazin
Chlorpromazin	Maprotilin	Promethazin
Chlorprothixen	Megavitamine	Protriptylin
Clofenciclan	Meprobamat	Pyridoxin
Coffein	Mesoridazin	Reserpin
Cromolyn Sodium	Methamphetamin	Sulpirid
Deanol	Methocarbamol	Thioridazin
Desipramin	Methsuximid	Thiothixen
Dextroamphetamin	Methylphenidat	Trifluoperazin
Diazepam	Nialamid	Triflu promazin
Dimephenopan	Nicotinamid	Trihexyphenidyl
Diphenhydramin	Nortriptylin	TRH
Ethosuximid	Opipramol	Tybamat
Fencamfamin	Oxazepam	

Eine Zuordnung der 71 Substanzen zu therapeutischen Stoffklassen gemäss Index Nominum 198o ergab eine Verteilung auf insgesamt 24 Klassen (vgl. Tab. 23).

Rund 76% der Pharmaka verteilen sich auf die 6 therapeutischen Stoffklassen: Neuroleptica (n=15), Psychostimulantien (n=11), Antidepressiva (n=10), Tranquilizer (n=7), Antiallergica (n=6) und Antiepileptica (n=5).

Tabelle 23:

Zuordnung der 71 bei HKS angewandten Pharmaka zu therapeutischen Stoffklassen (nach Index Nominum 1980)

Neuroleptica (n=15)	Chlorpromazin, Chlorprothixen, Fluphenazin, Haloperidol, Mesoridazin, Perphenazin, Pipamperon, Prochlorperazin, Promazin, Reserpin, Sulpirid, Thioridazin, Thiothixen, Trifluoperazin, Triflupromazin
Psychostimulantien (n=11)	Amphetamin, Amphetaminil, Clofenciclan, Deanol, Dextroamphetamin, Dimephenopan, Fencamfamin, Fenetyllin, Methylphenidat, Pemolin, Pipradol
Antidepressiva (n=10)	Amitritylin, Desipramin, Imipramin, Isocarboxazid, Lithium, Maprotilin, Nialamid, Nortriptylin, Opipramol, Protriptylin
Tranquilizer (n=7)	Benzoctamin, Chlordiazepoxid, Diazepam, Hydroxyzin, Meprobamat, Oxazepam, Tybamat
Antiallergica (n=6)	Cromolyn Sodium, Diphenhydramin, Fluphenazin, Promethazin, Trifluoperazin, Triflupromazin
Antiepileptica (n=5)	Beclamid, Ethosuximid, Methsuximid, Phenytoin, Primidon
Vitamine	Nicotinamid, Pyridoxin, Megavitamine
Anti-Parkinson-Mittel	Levodopa, Trihexyphenidyl

Tabelle 23 (Fortsetzung)

Diuretica	Acetazolamid, Coffein
Antidot	Ca Disodium EDTA, Penicillamin
Spasmolytica	Methocarbamol, Trihexyphenidyl
Anticholinergicum	Benzatropin
Anticonvulsivans	Carbamazepin
Muskelrelaxans (zentrales)	Carisoprodol
Calciumtherapie	Ca Disodium EDTA
Hypotensivum	GABA
Nichtessentielle Aminosäure	Glutaminsäure
Appetitzügler	Levamphetamin
Hypertensivum	Methamphetamin
Vasoconstrictor	Methamphetamin
Hypnoticum	Phenobarbital
Sedativum	Phenobarbital
Nootropicum	Piracetam
	TRH

In der folgenden Übersicht sind gemäss Tabelle 23 für jede der hier genannten Substanzen die zugehörigen Literaturzitate chronologisch aufgeführt (Tab.24).

Die Übersicht zeigt, dass z. B. Amphetamin (d,l-) bereits seit 1937 (BRADLEY 1937 in AXELROD,S. et al. 1979; BRADLEY 1937 in WENDER, P.H. 1975b; MOLITCH 1937 in BARKLEY, R.A. 1977d; CUTTS 1939 in BARKLEY, R.A. 1977d; LINDSLEY 1942 in BARKLEY, R.A. 1977d) und Dextroamphetamin ebenfalls seit 1937 (BRADLEY 1937 in LAMBERT, N.M. et al. 1976) zur Therapie des HKS verwendet werden.

Tabelle 24:

Zusammenstellung der Studien, in denen die einzelnen der 71 Substanzen bei HKS angewandt wurden

Generic Name	Autor
Neuroleptica	
Chlorpromazin	WERRY 1966 in LAMBERT,N.M.et al.1976; WEISS,G. 1968 in LAMBERT,N.M.t al.1976; KORNETSKY,C.197o; RAPOPORT,J.L.et al.197o; RAPOPORT 1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976; WEISS,G.et al. 1971; CARTER,S.et al.1972; ERENBERG,G.1972; HOWELL, M.C.et al. 1972; MILLICHAP,J.G.1972 u.1973; GREENHILL,L.L.et al.1973; SCHMIDT,M.H.1973; STEWART,M.A.et al.1973; WATTER,N.et al.1973; GITTELMAN-KLEIN,R.1974; GROSS,M.D.et al.1974; KRAGER,J.M.et al.1974; NEY,P.G.1974; RENSHAW, D.C.1974; FEINGOLD,B.F.1975a; GARFINKEL,B.D.et al.1975a; LOCKE,P.et al.1975; SALETU,B.et al. 1975; STEPHENSON,P.S.1975; WERRY,J.S.et al. 1975a u. b; WINCHELL,C.A.1975; FREEMAN,R.D.1976; ROSS,D.M.et al.1976; SAFER,D.J.et al.1976; STEINHAUSEN,H.-CH.1976; WENDER,P.H.1976; GILL,D.H. 1977; ARNOLD,L.E.et al.1978; PYCK,K.et al.1978; AXELROD,S.et al.1979; GREENE,C.A.et al.1979; ROCHE,A.F.et al.1979; LEVINE,M.D.et al.198o; O'LEARY,K.D.198o; WHALEN,C.K.et al.198o
Chlorprothixen	CONNERS 1971 in SILBERGELD,E.K.1977; MILLICHAP, J.G.1972 u.1973; STEWART,M.A.et al.1973;WATTER, N.et al. 1973; WINCHELL,C.A.1975; BACHMANN,P. 1976; STEINHAUSEN,H.-CH.1976
Fluphenazin	CONNERS 1972 in SILBERGELD,E.K.1977; MILLICHAP, J.G.1972 u.1973; STEWART,M.A.et al.1973; WATTER,N.et al.1973; FEINGOLD,B.F.1975a; WINCHELL,C.A.1975; STEINHAUSEN,H.-CH.1976
Haloperidol	SERRANO 1973 in SILBERGELD,E.K.1977; GROSS,M.D. et al.1974 u.1977; AMAN,M.G.et al.1975a; HYPERACTIVITY...1975; STEPHENSON,P.S.1975; WERRY,J.S.et al.1975a u. b; WINCHELL,C.A.1975; FREEMAN,R.D.1976; SAFER,D.J.et al.1976; STEINHAUSEN,H.-CH.1976; WENDER,P.H.1976; ISAEV, D.I.et al.1978; NISSEN,G.1978; PYCK,K.et al.1978; SACCAR,C.L.1978; WHALEN,C.K.et al.198o
Mesoridazin	BALDWIN 1967 in LAMBERT,N.M.et al.1976

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Neuroleptica	
Perphenazin	STEWART,M.A.et al.1973; WINCHELL,C.A.1975
Pipamperon	NISSEN,G.1978
Prochlorperazin	FISH 196o in SILBERGELD,E.K.1977; STEWART,M.A. et al.1973; WINCHELL,C.A.1975; GROSS,M.D.1977
Promazin	MILLICHAP,J.G.1972 u.1973; WINCHELL,C.A.1975
Reserpin	CONNERS 1971 in SILBERGELD,E.K.1977; MILLICHAP, J.G.1972 u.1973; WINCHELL,C.A.1975; LAMBERT, N.M.et al.1976; STEINHAUSEN,H.-CH.1976; SACCAR, C.L.1978
Sulpirid	CHARTIER,J.P.1974
Thioridazin	DOYLE 1969 in LAMBERT,N.M.et al.1976; KORNETSKY,C.197o; SPRAGUE 197o in LAMBERT,N.M. et al.1976; WHITEHEAD 197o in LAMBERT,N.M.1976; WEISS,G.et al.1971; CARTER,S.et al.1972; ERENBERG,G.1972; HOWELL,M.C.et al.1972; MILLICHAP,J.G.1972 u.1973; STEWART,M.A.et al. 1973; WATTER,N.et al.1973; GITTELMAN-KLEIN,R. et al.1974 u.1976b; GROSS,M.D.et al.1974 u.1977; ITIL,T.M.et al.1974; KRAGER,J.M.et al.1974; RENSHAW,D.C.1974; FEINGOLD,B.F.1975a; GARFINKEL, B.D.et al. 1975a; HUGHES,J.G.1975; SALETU,B.et al.1975; WERRY,J.S.et al.1975a u. b; WINCHELL, C.A.1975; BACHMANN,P.1976; EDWARDS,E.M.1976; FREEMAN,R.D.1976; ROSS,D.M.et al.1976; SAFER, D.J.et al.1976; STEINHAUSEN,H.-CH.1976; WENDER, P.H.1976; GILL,D.H.1977; BLAU,S.1978; CODD,J.A. 1978; PYCK,K.et al.1978; SACCAR,C.L.1978; GREENE,C.A.et al.1979; NELSON 1979; BOSCO,J.J. et al.198o; WHALEN,C.K.et al.198o
Thiothixen	GROSS,M.D.et al.1974; WINCHELL,C.A.1975; SACCAR,C.L.1978
Trifluoperazin	WINCHELL,C.A.1975; WENDER,P.H.1976
Triflupromazin	WINCHELL,C.A.1975

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Psychostimulantien	
Amphetamin (d,l-)	BRADLEY 1937 in AXELROD,S.et al.1979; BRADLEY 1937 in WENDER,P.H.1975b; BRADLEY 1937/1938 in BARKLEY,R.A.1977d; MOLITCH 1937 in BARKLEY,R.A. 1977d; CUTTS 1939 in BARKLEY,R.A.1977d; BRADLEY 194o in LAMBERT,N.M.et al.1976; BRADLEY 194o in BARKLEY,R.A.1977d; BRADLEY 194o/1941 in BARKLEY,R.A.1977d; BRADLEY 1941 in LAMBERT,N.M. et al.1976; BRADLEY 1941 in BARKLEY,R.A.1977d; LINDSLEY 1942 in BARKLEY,R.A.1977d; BRADLEY 195o in BARKLEY,R.A.1977d; LAUFER 1958 in BARKLEY,R.A. 1977d; LEVY 1959 in BARKLEY,R.A.1977d; BURKS 1964 in BARKLEY,R.A.1977d; ZRULL 1966 in LAMBERT, N.M.et al.1976; CONRAD 1967 in LAMBERT,N.M.et al.1976; CONRAD 1967 in BARKLEY,R.A.1977d; LEVY 1967 in LAMBERT,N.M.et al.1976; ALEXANDRIS 1968 in BARKLEY,R.A.1977d; CONNERS 1968 in BARKLEY,R.A.1977d; KOSMAN,M.E.et al.1968; GALLAGHER 197o in BOSCO,J.J.et al.198o; STEWART, M.A.et al.197oa u. 1973; CLAGHORN 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; CONNERS 1971 in SILBERGELD, E.K.1977; WENDER,P.H.et al.1971; ARNOLD,L.E.et al. 1972; BUCKLEY,R.E.1972; CARTER,S.et al.1972; HOWELL,M.C.et al.1972; BUCHSBAUM 1973 in BARKLEY, R.A.1977d; OMENN,G.S.1973; ANDERSON 1974 in BARKLEY,R.A.1977d; FEINGOLD,B.F.1974; GITTELMAN--KLEIN,R.1974; GROSS,M.D.et al.1974 u. 1976a; NISSEN,G.1974,1976 u. 1978; RAPOPORT,J.et al. 1974a; BHAGAVAN,H.N.et al.1975b; GARFINKEL,B.D. et al.1975b; LOCKE,P.et al.1975; WINCHELL,C.A. 1975; BACHMANN,P.1976; CORSON,S.A.et al.1976; SAFER,D.J.et al.1976; BERGER,E.1977; EICHLSEDER, W.1977b; BARKER,D.1978; BARKLEY,R.A.et al.1978; FORD,W.1978; PINCUS,J.H.et al.1978; SACCAR,C.L. 1978; CANTWELL,D.P.1979; LEONARD,B.E.1979; ROBBINS,T.W.et al.1979; VARGA,J.1979; DICKERSON,J.W.T.et al.198o; LEVINE,M.D.et al. 198o; WHALEN,C.K.et al.198o
Amphetaminil	MEYER-PROBST,B.et al.1976
Clofenciclan	PÖLDINGER,W.et al.1979

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Psychostimulantien	
Methylphenidat	ZIMMERMAN 1958 in BARKLEY,R.A.1977d; LUTTON 1959 in BARKLEY,R.A.1977d; KNOBEL,M.1962; CONNERS 1963 in LAMBERT,N.M.et al.1976; CREAGER 1967 in BARKLEY,R.A.1977d; MARTIN,D.M. 1967; MILLICHAP, 1967 in BARKLEY,R.A.1977d; KNIGHTS 1968 in BARKLEY,R.A.1977d; MILLICHAP,J.G.et al.1968, 1972, 1973 u. 1976; MILLICHAP 1968 in LAMBERT,N.M. et al.1976; KNIGHTS 1969 in LAMBERT,N.M.et al.1976; GALLAGHER 197o in BOSCO,J.J.et al.198o; KORNETSKY,C.197o; SPRAGUE 197o in LAMBERT,N.M.et al.1976; SPRAGUE 197o in BARKLEY,R.A.1977d; BLACKLIDGE 1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976; BLACKLIDGE 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; CAMPBELL 1971 in LAMBERT, N.M.et al.1976; CAMPBELL 1971 in BARKLEY,R.A. 1977d; COHEN 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; COHN, H.D.1971; CONNERS 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; GREENWALD 1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976; GREENWALD 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; SATTERFIELD 1971 in BARKLEY,R.A,1977d; SCHNACKENBERG 1971 in BARKLEY,R.A.1977d;SHETTY 1971 in BARKLEY,R.A. 1977d; SYKES 1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976; SYKES 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; WEISS 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; BUCKLEY,R.E.1972; CARTER,S. et al.1972; CHARLTON,M.H.1972; CONNERS,C.K.et al.1972b, 1973b, 1975a u. b, 1979a u. b; EISENBERG,L.1972; ERENBERG,G.1972; HOWELL,M.C. et al.1972; SATTERFIELD 1972 in LAMBERT,N.M.et al.1976; SATTERFIELD 1972 in BARKLEY,R.A.1977d; SYKES 1972 in BARKLEY,R.A.1977d; CHRISTENSEN, D.E.et al.1973; GREENHILL,L.L.et al.1973; MACKAY 1973 in BARKLEY,R.A.1977d; O'MALLEY,J.E.et al. 1973; OMENN,G.S.1973; SATTERFIELD 1973 in BARKLEY,R.A.1977d; SCHMIDT,M.H.1973; SCHNACKENBERG,R.C.1973; SPRAGUE,R.L.et al.1973; SPRING 1973 in BARKLEY,R.A.1977d; SROUFE 1973 in BARKLEY,R.A.1977d; STEWART,M.A.et al.1973; WATTER,N.et al.1973; AMAN 1974 in BARKLEY,R.A. 1977d; ANDERSON 1974 in BARKLEY,R.A.1977d; BUTTER 1974 in BARKLEY,R.A.1977d; CAVANAUGH,J.J.A. 1974; ELLIS 1974 in BARKLEY,R.A.1977d; FEINGOLD, B.F.1974; GITTELMAN-KLEIN,R.et al.1974, 1976a u.b; GROSS,M.D.et al.1974, 1975, 1976a u.b; HOFFMAN 1974 in BARKLEY,R.A.1977d; KRAGER,J.M.et al. 1974; NEY,P.G.1974; QUINN,P.O.et al.1974 u.1975; RAPOPORT,J.et al.1974a u. c; RENSHAW,D.C.1974; SATTERFIELD,J.H.et al.1974b, 1979a u. b; SEGER 1974 in BARKLEY,R.A.1977d; SLEATOR,E.K.et al. 1974a u. b; SPRING 1974 in BARKLEY,R.A.1977d;

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Psychostimulantien	
Methylphenidat	WERRY,J.S.et al.1974, 1975a u. b, 1976b u. c, 1977; WINSBERG 1974 in BARKLEY,R.A.1977d; AAP COUNCIL OF CHILD HEALTH 1975; AMAN,M.G.et al. 1975a u. b; BHAGAVAN,H.N.et al.1975b; BUTTER, H.J.et al.1975; BUTTER 1975 in BARKLEY,R.A.1977d; CHRISTENSEN 1975 in BARKLEY,R.A.1977d; COLE,S.O. 1975; DENSON,R.et al.1975; GARFINKEL,B.D.et al. 1975a u. b; GREENBERG,L.M.et al.1975a u. b u.1977; GREENBERG 1975 in KEOGH, B.K. et al. 198o;HUESTIS, R.D,et al.1975;HUGHES,J.G.1975;HYPERACTIVITY... 1975; KIND,C.R.1975; KUGEL,R.B.1975;LEWIS,J.A. et al.1975; LOCKE,P.et al.1975; LONEY 1975 in BARKLEY,R.A.1977d;MINDE,K.K.1975,PORGES,S.W.et al. 1975; SAFER,D.J.et al.1975a u.1976; SCHAIN,R.J. et al.1975; SCHLEIFER 1975 in BARKLEY,R.A.1977d; SCHNACKENBERG,R.C.1975; SCHRAG,P.et al.1975; STEPHENSON,P.S.1975; TIWARY,C.M.et al.1975; WADDELL,K.1975; WEISS,G.et al.1975; WENDER,P.H. 1975b u.1976; WINCHELL,C.A.1975; ZAHN 1975 in BARKLEY,R.A.1977d; BACHMANN,P.1976; BALLARD,J.E. et al.1976; BARKLEY 1976 in BARKLEY,R.A.1977d; COLEMAN,M.et al.1976 u. 1979; CORSON,S.A.et al. 1976; DUBEY,D.R.et al.1976 u.1978; EDWARDS,E.M. 1976; FREEMAN,R.D.1976; GREENBERG 1976 in BARKLEY,R.A.1977d; KUPIETZ,S.S.et al.1976; LERER, R.J.et al.1976; McNUTT,B.et al.1976; NISSEN,G. 1976 u.1978; ORR,R.1976; RIE 1976 in BARKLEY, R.A.1977d; RIE 1976 in KEOGH,B.K.et al.198o; ROSS,D.M.et al.1976; SPRING,C.et al.1976b; SPRING 1976 in KEOGH,B.K.et al.198o; STABLEFORD 1976 in BARKLEY,R.A.1977d; STEINHAUSEN, H.-CH.1976; SWANSON,J.M.et al.1976 u.1978; AARSKOG,D.et al.1977; BARKLEY,R.A.et al.1977a-d, 1978 u.1979; BERGER,E.1977; DALBY,J.T.et al. 1977 u. 1978; EICHLSEDER,W.1977b; FINE,M.J.1977; FRIEND,J.C.M.1977b; GILL,D.H.1977; KELLER,W.et al.1977; LEVINE,E.M.et al.1977; REICHARD,C.C. et al.1977; SILBERGELD,E.K.1977; SPRAGUE,R.L. et al.1977; WOLRAICH,M.L.et al.1977 u.1978; WULBERT,M. et al.1977; ADLER,C.I.1978; ARNOLD, L.E.et al.1978; BARKER,D.1978; BARTER,M.et al. 1978; BLAU,S.1978; CODD,J.A.1978; FIRESTONE,P. et al.1978b u. c; FORD,W.1978; GRAHAME-SMITH, D.G.1978; HARPER,P.H.et al.1978; HARVEY,D.H.P. et al.1978; ISAEV,D.I.et al.1978; JOHNSON,W.R. 1978; KOLATA,G.B.1978; LONEY,J.et al.1978a u. b, 1979; MARGOLIN,D.I.1978; O'LEARY,S.G.et al.1978; PINCUS,J.H.et al.1978; PYCK,K.et al.1978; SACCAR, C.L.1978; SHOUSE,M.N.et al.1978;WILLIAMS,J.I.et al.1978a;

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Psychostimulantien	
Deanol	KNOBEL 1966 in LAMBERT,N.M.et al.1976; MILLICHAP,J.G.1972 u. 1973; MILLICHAP 1973 in SILBERGELD,E.K.1977; STEWART,M.A.et al.1973; FEINGOLD,B.F.1975a; LEWIS,J.A.et al.1975; WINCHELL,C.A.1975; NISSEN,G. 1976; SAFER,D.J. et al.1976; BERGER,E.1977; SACCAR,C.L.1978; GREENE,C.A.et al.1979; WHALEN,C.K.et al.198o
Dextroamphetamin	BRADLEY 1937 in LAMBERT,N.M.et al.1976; EISENberg 1963 in LAMBERT,N.M.et al.1976; ZRULL 1963 in BARKLEY,R.A.1977d; McCONNELL 1964 in BARKLEY, R.A.1977d; CONNERS 1966 in LAMBERT,N.M.et al. 1976; CONNERS 1966 in BARKLEY,R.A.1977d; CONNERS 1967 in LAMBERT,N.M.et al.1976; CONNERS 1967 in BARKLEY,R.A.1977d; EPSTEIN 1968 in BARKLEY,R.A.1977d; WEISS,G.1968 in LAMBERT,N.M. et al.1976; WEISS 1968 in BARKLEY,R.A.1977d; CONNERS,C.K.et al.1969, 1972a u.b, 1973a,1975b u. 1979 b CONNERS 1969 in LAMBERT,N.M.et al.1976; KORNETSKY,C.197o; RAPOPORT,J.L.et al.197o, 1974c, 1978a u.b; AGNEW 1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976; BARCAI 1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976; COMLY 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; CONNERS 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; CONNERS 1971 in SILBERGELD, E.K.1977; CONRAD 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; DENHOFF 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; FINNERTY 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; RAPOPORT 1971 in LAMBERT, N.M.et al.1976; RAPOPORT 1971 in BARKLEY,R.A. 1977d; SATTERFIELD 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; SHETTY 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; STEINBERG 1971 in LAMBERT,N.M.et al.1976; STEINBERG 1971 in BARKLEY,R.A.1977d; WEISS,G.et al.1971 u.1979; WENDER,P.H.et al.1971,1972,1975 b u.1976; ARNOLD,L.E. et al.1972, 1973, 1974 , 1976 u. 1978; BUCKLEY, R.E. 1972; CARTER,S.et al.1972; EISENBERG,L.1972; ERENBERG,G.1972; GREENBERG 1972 in BARKLEY,R.A. 1977d; HOWELL,M.C.et al.1972; MILLICHAP,J.G.1972 u.1973; WINSBERG 1972 in LAMBERT,N.M.et al.1976; WINSBERG 1972 in BARKLEY,R.A.1977d; GREENHILL, L.L.et al.1973; KNOPP 1973 in BARKLEY,R.A.1977d; O'MALLEY,J.E.et al.1973; OMENN,G.S.1973; SALETU 1973 in BARKLEY,R.A.1977d; SCHMIDT,M.H.1973; SCHNACKENBERG,R.C.1973 u.1975; STEWART,M.A.et al.1973; WATTER,N.et al.1973; AMAN 1974 in BARKLEY,R.A.1977d; CARPENTER 1974 in BARKLEY, R.A.1977d; GROSS,M.D.et al.1974, 1975, 1976a u.b u. 1977; ITIL,T.M.et al.1974; KRAGER,J.M.et al. 1974; NEY,P.G.1974; RENSHAW,D.C.1974; SATTERFIELD, J.H.et al.1974b; SLEATOR,E.K. et al. 1974 a.

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Psychostimulantien	
Dextroamphetamin	WINSBERG 1974 in BARKLEY,R.A.1977d; AAP COUNCIL OF CHILD HEALTH 1975; COLE,S.O.1975; GARFINKEL, B.D.et al.1975a; HUESTIS,R.D.et al.1975; HUGHES, J.G. 1975; HYPERACTIVITY...1975; KUGEL,R.B. 1975; LEWIS,J.A.et al.1975; MONTAGU,J.D.et al. 1975; QUINN,P.O.et al.1975; SAFER,D.J.et al. 1975a u.1976; SALETU,B.et al.1975; SCHRAG,P.et al.1975; WEBER 1975 in BARKLEY,R.A.1977d; WERRY,J.S.et al.1975b, 1976b u. c, 1977; WINCHELL, C.A.1975; ZAHN 1975 in BARKLEY,R.A.1977d; BACHMANN,P.1976; DUBEY,D.R.1976; FREEMAN,R.D. 1976; McNUTT,B.et al.1976; ROSS,D.M.et al.1976; STABLEFORD 1976 in BARKLEY,R.A.1977d; STEINHAUSEN, H.-CH.1976; AARSKOG,D.et al.1977; BARKLEY,R.A. et al.1978 u.1979; FRIEND,J.C.M.1977b; GILL,D.H. 1977; LEVINE.E.M.et al.1977; REICHARD,C.C.et al. 1977; WOLRAICH,M.L.1977; BARKER,D.1978; BARTER, M.et al.1978; BLAU,S.1978; CODD,J.A. 1978; FIRESTONE,P.et al.1978b u.c; FISHER,M.A.1978; FORD,W.1978; GRAHAME-SMITH,D.G.1978; HARPER,P.H. et al.1978; HARVEY,D.H.P.et al.1978; MARGOLIN, D.I.1978; O'LEARY,S.G.et al.1978; PYCK,K.et al. 1978; SACCAR,C.L.1978; WILLIAMS,J.I.et al.1978a; AXELROD,S.et al.1979; BROWN,G.L.et al.1979; COLEMAN,M.et al.1979; GREENE,C.A.et al.1979; LAMBERT,N.M.et al.1979; LEONARD,B.E.1979; MASH, E.J.et al.1979; NELSON 1979; PASQUARIELLO,P.S. 1979; ROBBINS,T.W.et al.1979; ROCHE,A.F.et al. 1979; SHEKIM,W.O.et al.1979a u. b; TAYLOR,E.1979b; BOSCO,J.J.et al.1980; LONEY,J.1980; O'LEARY,K.D. 1980; SANDOVAL,J.et al.1980; WHALEN,C.K.et al. 1980
Dimephenopan	PÖLDINGER,W.et al.1979
Fencamfamin	PÖLDINGER,W.et al.1979
Fenetyllin	SCHMIDT,M.H.1973; BERGER,E.1977; PYCK,K.et al. 1978

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Psychostimulantien	
Methylphenidat	YELLIN,A.M.et al. 1978;AXELROD,S.et al.1979; BACKMAN,J.et al.1979; CANTWELL,D.P.1979; GREENE, C.A.et al.1979; HENKER,B.et al.1979 u. 1980; KLORMAN,R.et al.1979; LAMBERT,N.M.et al.1979; LEARY,P.M.et al.1979; LEONARD,B.E.1979; MASH, E.J.et al.1979; NELSON 1979; PASQUARIELLO,P.S. 1979; PÖLDINGER,W.et al.1979; ROBBINS,T.W.et al.1979; ROCHE,A.F.et al.1979; TAYLOR,E.1979b; VARGA,J.1979; WEISS,G.et al.1979; WHALEN,C.K. et al.1979 u.1980; BOSCO,J.J.et al.1980; DICKERSON,J.W.T.et al.1980; HARBAUER,H.1980; LONEY,J.1980; O'LEARY,K.D.1980; SANDOVAL,J. et al.1980
Pemolin	CONNERS,C.K.et al.1972a u. b, 1973b;MILLICHAP, J.G.1972, 1973 u.1976; O'MALLEY,J.E.et al.1973; SCHMIDT,M.H.1973; STEWART,M.A.et al.1973; GITTELMAN-KLEIN,R.1974; PAGE,J.G.et al.1974a u. b; KNIGHTS,R.M.et al.1975; SCHRAG,P.et al.1975; DUBEY,D.R.1976; FREEMAN,R.D.1976; ROSS,D.M.et al.1976; SAFER,D.J.et al.1976; WERRY,J.S.1976b u.c, 1977; BARKLEY,R.A.et al.1977d u. 1978; BERGER, E.1977; EVERETT,G.M.1977; GROSS,M.D.1977; SILBERGELD,E.K.1977; WOLRAICH,M.L.1977; ARNOLD, L.E.et al.1978; BARKER,D.1978; BLAU,S.1978; FORD,W.1978; O'LEARY,S.G.et al.1978; PYCK,K.et al.1978; SACCAR,C.L.1978; CANTWELL,D.P. 1979; COLEMAN,M.et al.1979; DICKINSON,L.C.et al.1979; GREENE,C.A.et al.1979; LEONARD,B.E.1979; NELSON 1979; PÖLDINGER,W.et al.1979; ROCHE,A.F. et al.1979; VARGA,J.1979; BOSCO,J.J.et al.1980; DICKERSON,J.W.T.et al.1980; O'LEARY,K.D.1980; SANDOVAL,J.et al.1980; WHALEN,C.K.et al. 1980.
Pipradol	WINCHELL,C.A.1975; PÖLDINGER,W.et al.1979
Antidepressiva	
Amitriptylin	KRAKOWSKI,A.J.1965; KRAKOWSKI 1965 in LAMBERT, N.M.et al.1976; WENDER,P.H.et al.1971 u.1976; SCHMIDT,M.H.1973; STEWART,M.A.et al.1973; GROSS, M.D.et al.1974; GARFINKEL,B.D.et al.1975a; WINCHELL,C.A.1975; KUPIETZ,S.S.et al.1976; ISAEV, D.I.et al.1978; VARGA,J.1979; DICKERSON,J.W.T. et al.1980; WHALEN,C.K.et al.1980

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Antidepressiva	
Desipramin	GROSS,M.D.et al.1974 u.1976b; WINCHELL,C.A.1975; SACCAR,C.L.1978
Imipramin	RAPOPORT 1965 in LAMBERT,N.M.et al.1976; HUESSY 197o in LAMBERT,N.M.et al,1976; HUESSY 197o in SILBERGELD,E.K.1977; WENDER,P.H.et al.1971 u. 1976; MILLICHAP,J.G.1972 u.1973; WINSBERG 1972 in LAMBERT,N.M.et al.1976; O'MALLEY,J.E.et al. 1973; SCHMIDT,M.H.1973; STEWART,M.A.et al.1973; GITTELMAN-KLEIN,R.1974; GROSS,M.D.et al.1974, 1975, 1976b u.1977; QUINN,P.O.et al.1974 u.1975; RAPOPORT,J.L.et al.1974a u. c; RENSHAW,D.C.1974; WAIZER 1974 in SILBERGELD,E.K.1977; FEINGOLD, B.F.1975a; GARFINKEL,B.D.et al.1975a; GREENBERG,L.M.et al.1975a u. b u.1977, GREENBERG 1975 in KEOGH,B.K.et al.198o; STEPHENSON,P.S.1975; WINCHELL,C.A.1975; BACHMANN,P.1976; NISSEN,G.1976 u.1978; ROSS,D.M. et al.1976; SAFER,D.J.et al.1976; SPRING,C.et al.1976b; STEINHAUSEN,H.-CH.1976; WERRY,J.S. 1976b u. c; BERGER,E.1977; BLAU,S.1978; CODD, J.A.1978; ISAEV,D.I.et al.1978; PYCK,K.et al. 1978; SACCAR,C.L.1978; YELLIN,A.M.et al.1978; COLEMAN,M.et al.1979; GREENE,C.A.et al.1979; LEONARD,B.E.1979; ROCHE,A.F.et al.1979; VARGA,J. 1979; BOSCO,J.J.et al.198o; DICKERSON,J.W.T.et al. 198o;SANDOVAL,J.et al.198o;WHALEN,C.K.et al.198o
Isocarboxazid	GROSS,M.D.et al.1974
Lithium	WHITEHEAD 197o in LAMBERT,N.M.et al.1976; GREENHILL,L.L.et al.1973; O'MALLEY,J.E.et al. 1973; RENSHAW,D.C.1974; GARFINKEL,B.D.et al. 1975a u. b; STEPHENSON,P.S.1975; SAFER,D.J.et al.1976; STEINHAUSEN,H.-CH.1976; WERRY,J.S. 1976b u. c; BERGER,E.1977; PYCK,K.et al.1978; LEONARD,B.E.1979; WHALEN,C.K.et al.198o;
Maprotilin	NISSEN,G.1978
Nialamid	ISAEV,D.I.et al.1978

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Antidepressiva	
Nortriptylin	STEWART,M.A.et al.1973; WATTER,N.et al.1973; GROSS,M.D.et al.1974; STEPHENSON,P.S.1975; WINCHELL,C.A.1975
Opipramol	WINCHELL,C.A.1975
Protriptylin	GROSS,M.D.et al.1974
Tranquilizer	
Benzoctamin	BACHMANN,P.1976
Chlordiazepoxid	HOWELL,M.C.et al.1972; MILLICHAP,J.G.1972 u.1973; SCHMIDT,M.H.1973; STEWART,M.A.et al.1973; WATTER, N.et al.1973; RENSHAW,D.C.1974; FEINGOLD,B.F. 1975a; GARFINKEL,B.D.et al.1975a; HUGHES,J.G. 1975; LOCKE,P.et al.1975; WINCHELL,C.A.1975; STEINHAUSEN,H.-CH.1976; SACCAR,C.L.1978
Diazepam	HOWELL,M.C.et al.1972; SCHMIDT,M.H.1973; STEWART, M.A.et al.1973; SALETU,B.et al.1975; WINCHELL, C.A.1975; BACHMANN,P.1976; GROSS,M.D.1977; BOSCO,J.J.et al.1980
Hydroxyzin	CONNERS 1971 in SILBERGELD,E.K.1977; MILLICHAP, J.G.1972 u.1973; STEWART,M.A.et al.1973; WATTER, N.et al.1973; KRAGER,J.M.et al.1974; RENSHAW, D.C.1974; FEINGOLD,B.F.1975a; GARFINKEL,B.D.et al.1975a; HUGHES,J.G.1975; SALETU, B. et al.1975; WINCHELL,C.A.1975; SAFER,D.J.et al. 1976; STEINHAUSEN,H.-CH.1976; SACCAR,C.L.1978; GREENE,C.A.et al.1979; WHALEN,C.K.et al.1980
Meprobamat	CONNERS 1971 in SILBERGELD,E.K.1977; MILLICHAP, J.G.1972 u.1973; STEWART,M.A.et al.1973; WATTER, N.et al.1973; FEINGOLD,B.F.1975a; WINCHELL,C.A. 1975; STEINHAUSEN,H.-CH.1976; SACCAR,C.L.1978
Oxazepam	WINCHELL,C.A.1975
Tybamat	WINCHELL,C.A. 1975

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Antiallergica	
Cromolyn Sodium	SIMEON,J.et al.1979
Diphenhydramin	FISH 196o in SILBERGELD,E.K.1977; KORNETSKY,C.197o; CARTER,S.et al.1972; MILLICHAP,J.G.1972 u.1973; GREENHILL, L.L.et al.1973; KRAGER,J.M.et al.1974; RENSHAW,D.C.1974; HUGHES,J.G.1975; WINCHELL,C.A.1975; FREEMAN,R.D.1976; SAFER,D.J.et al.1976; WERRY,J.S.1976b u.c; BERGER,E.1977; GREENE,C.A.et al.1979; NELSON 1979; BOSCO,J.J.et al.198o; WHALEN,C.K.et al.198o
Fluphenazin	vgl. Neuroleptica
Promethazin	WINCHELL,C.A.1975
Trifluoperazin	vgl. Neuroleptica
Triflupromazin	vgl. Neuroleptica
Antiepileptica	
Beclamid	NISSEN,G.1978
Ethosuximid	STEWART,M.A.et al.1973; GROSS,M.D.et al.1974
Methsuximid	GROSS,M.D.et al.1974
Phenytoin	HOWELL,M.C.et al.1972; MILLICHAP,J.G.1972 u.1973; GREENHILL,L.L.et al.1973; STEWART,M.A.et al.1973; GROSS,M.D.et al.1974 u.1977; FEINGOLD,B.F.1975a; LOCKE,P.et al.1975; SAFER,D.J.et al.1976; BERGER,E.1977; SACCAR,C.L.1978; GREENE,C.A. et al.1979; BOSCO,J.J.et al.198o; SANDOVAL,J. et al.198o
Primidon	MILLICHAP,J.G.1972 u.1973; STEWART,M.A.et al. 1973; BERGER,E.1977

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Vitamine	
Nicotinamid	HOFFER,A.1972
Pyridoxin	HOFFER,A.1972; BHAGAVAN,H.N.et al.1975b; COLEMAN,M.et al.1976 u.1979; BERGER,E.1977
Megavitamine	WENDER,P.H.1976; HARLEY,J.P.et al.1978a; JOHNSON,W.R.1978; KERSHNER,J.et al.1979; BOSCO,J.J.et al.198o
Anti-Parkinson--Mittel	
Levodopa	GROSS,M.D.1977
Trihexyphenidyl	WINCHELL,C.A.1975
Diuretica	
Acetazolamid	CLAGHORN 1971 in SILBERGELD,E.K.1977; SCHMIDT, M.H.1973; GROSS,M.D.et al.1974
Coffein	SCHNACKENBERG,R.C.1973 u.1975; CONNERS,C.K. 1975b u.1979a; GARFINKEL,B.D.et al.1975a u. b; GROSS,M.D.1975; HUESTIS,R.D.et al.1975; HYPERACTIVITY...1975; LOCKE,P.et al.1975; FREEMAN,R.D.1976; ROSS,D.M.et al.1976; SAFER, D.J.et al.1976; STEINHAUSEN,H.-Ch.1976; WERRY, J.S.1976b; BERGER,E.1977; REICHARD,C.C.et al. 1977; SILBERGELD,E.K.1977; ARNOLD,L.E.et al.1978; BLAU,S.1978; FIRESTONE,P.et al.1978b u. c; HARLEY,J.P.et al.1978a; HARVEY,D.H.P.et al.1978; JOHNSON,W.R.1978; MARGOLIN,D.I.1978; PYCK,K.et al.1978; SACCAR,C.L.1978; COLEMAN,M.et al.1979; GREENE,C.A.et al.1979; WHALEN,C.K.et al.198o
Antidot	
Ca Disodium EDTA	BLAU,S.1978
Penicillamin	BLAU,S.1978

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Spasmolyticum	
Methocarbamol	WINCHELL,C.A.1975
Trihexyphenidyl	vgl. Anti-Parkinson-Mittel
Anticholinergicum	
Benzatropin	CARMAN,J.S.et al.1973; GARFINKEL,B.D.et al.1975a; SACCAR,C.L.1978
Anticonvulsivans	
Carbamazepin	NISSEN,G,1976 u.1978; SAFER,D.J.et al.1976; REMSCHMIDT,H.1976; BERGER,E.1977; WOLFF,D.1979
Muskelrelaxans (zentrales)	
Carisoprodol	WINCHELL,C.A.1975
Calciumtherapie	
Ca Disodium EDTA	vgl. Antidot
Hypotensivum	
GABA	LUPANDIN,V.M.1978
Nichtessentielle Aminosäure	
Glutaminsäure	BERGER,E.1977
Appetitzügler	
Levamphetamin	ARNOLD,L.E.et al.1972, 1973, 1974 u. 1976; WENDER,P.H.1972; HYPERACTIVITY...1975; MONTAGU, J.D.et al.1975; SILBERGELD,E.K.1977; PYCK,K.et al.1978; WHALEN,C.K.et al.198o

Tabelle 24 (Fortsetzung)

Generic Name	Autor
Hypertensivum	
Methamphetamin	WINCHELL,C.A.1975; PÖLDINGER,W.et al.1979
Vasoconstrictor	
Methamphetamin	vgl. Hypertensivum
Hypnoticum	
Phenobarbital	BOSCO,J.J.et al.198o
Sedativum	
Phenobarbital	vgl. Hypnoticum
Nootropicum	
Piracetam	BERGER,E.1977
TRH	TIWARY,C.M.et al.1975

Um zu eruieren, welche der genannten Pharmaka in der Bundesrepublik Deutschland zur Behandlung des HKS zur Verfügung stehen, wurde im November 1979 eine Umfrage bei 57 deutschen pharmazeutischen Firmen durchgeführt. Hierbei wurden unter anderem folgende drei Fragen gestellt:

1) Welche Präparate Ihres Hauses empfehlen Sie zur Behandlung von Hyperkinesie bei Kindern?
2) Wie hoch liegen die Behandlungserfolge?
3) Welches sind die biochemischen Wirkungsmechanismen Ihrer Präparate?

Die Auswertung der Umfrage ergab nur für die folgenden Substanzen eine klinisch erwiesene Wirksamkeit bei HKS, die durch Doppelblindstudien belegt ist (vgl. Tab.25):

Tabelle 25:
In der Bundesrepublik Deutschland verfügbare Substanzen zur Behandlung des HKS mit erwiesener Wirksamkeit

Generic Name	Therapeutische Stoffklasse	Registrated Trade Name	Hersteller
Deanol	Psychostimulans	Mar	Stada
Haloperidol	Neurolepticum	Haldol-Janssen	Janssen
		Haloperidol Stada	Stada
Methylphenidat	Psychostimulans	Ritalin	CIBA
Pemolin	Psychostimulans	Tradon	Beiersdorf

Wegen ihrer erwiesenen Wirksamkeit sind also - zumindest für die Bundesrepublik Deutschland - derzeit nur die in obiger Tabelle aufgeführten vier Substanzen von Interesse. Daher sind im folgenden für diese Substanzen Angaben über den Wirkungsmechanismus (Tab. 26) bzw. über beschriebene Nebenwirkungen (Tab. 27) zusammengefasst.
Es fällt auf, dass die Substanzen - mit Ausnahme des Deanol - im dopaminergen System wirken.

Tabelle 26:

Wirkungsmechanismus der Substanzen zur Behandlung des HKS

Wirksubstanz	Wirkungsmechanismus	Autor
Deanol	Präkursor von ACh	STADA 1979 KOMP,B. 198o
Haloperidol	DA-Rezeptoren-Blocker	BRASE,D.A.et al.1975 MOSKOWITZ,M.A.et al. 1975a ENGEL,J.et al.1977 STRALENDORFF,B.v.1977 COHEN,E.L.et al.1979 STADA 1979
	kompetitiver Hemmer der DA-stimulierbaren Adenylat-Cyclase	KAROBATH,M.E.1975
	Ratte: einmalige Gabe:	BÜRKI,H.R.1974
	Aktivierung des DA-Metabolismus im Corpus striatum.	
	Steigerung des NE-Umsatzes im Hirnstamm	
	Ratte: mehrtägige Gabe:	
	Toleranzbildung in Bezug auf die Aktivierung des striären DA-Umsatzes bzw. NE-Umsatzes	
Methylphenidat	spezifische DA-Freisetzung aus DA-Neuronen bevorzugter Wirkort: Thalamus	BERGER,E.1977 MARGOLIN,D.I.1978
Pemolin	spezifischer DA-Antagonist	MARGOLIN,D.I.1978

Tabelle 27:
Nebenwirkungen der Substanzen zur Behandlung des HKS

Generic Name	Nebenwirkungen	Autor
Deanol	Appetits- und Gewichtsverlust, Nervosität, Kopfweh Schlaflosigkeit	MILLICHAP,J.G. 1972 u.1973 WEISS,G. et al.1979
Haloperidol	Extrapyramidale Störungen, Schläfrigkeit, Dystonie, verschwommenes Sehen, Kopfweh, Verwirrung, Mundtrockenheit, Sialorrhea, Allergie, Empfindlichkeit gegen Sonnenbestrahlung, Muskelsteifheit, Zittern	WERRY,J.S. et al.1975b u. 1977 WENDER,P.H. 1976 SACCAR,C.L. 1978
Methylphenidat	Appetits- und Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit, Wachstumsverzögerung, -stillstand , Puls- und Blutdruckanstieg, Bauchweh, Hautausschlag, Nervosität, Kopfweh, Reizbarkeit, Übelkeit, Traurigkeit, Depression, Psychose, Gemütsveränderungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen, Tic, emotionale Labilität, Ängstlichkeit, Durst, Krämpfe, Überempfindlichkeit, soziales Zurückziehen, Verstimmung, Beziehungsstörung, Verhaltensumschlag, Überstimulation, Nägelbeissen, Grimassieren, Inappetenz, Alpträume, Lethargie, Ataxie, erhöhte Atemfrequenz, erhöhte Körpertemperatur, Pupillenerweiterung, Schwindeligkeit, verschwommenes Sehvermögen, Mundtrockenheit, Tremor und Kälte der Extremitäten, Hautblässe, Thrombozytopenie	MARTIN,D.M. 1967 MARTIN,W.R. et al.1971 ERENBERG,G. 1972 MILLICHAP,J.G. 1972 u.1973 SAFER,D.J.et al.1972, 1973, 1975a u. b, 1976 SCHNACKENBERG 1973 in ROSS, D.M. et al.1976 SPRAGUE,R.L. 1973 RAPOPORT,J.L.et al.1974c SLEATOR,E.K.et al.1974b WERRY,J.S.et al.1974, 1975b u. 1976c AAP COUNCIL OF CHILD HEALTH 1975 AMAN,M.G. et al.1975a u. b CONNERS,C.K. 1975a GREENBERG,L.M.et al.1975a u. b KUGEL,R.B. 1975 LOCKE,P.et al.1975 QUINN, P.O.et al.1975 SAFER 1975 in WERRY,J.S.1977

Tabelle 27 (Fortsetzung)

Generic Name	Nebenwirkungen	Autor
Methylphenidat		SCHNACKENBERG,R.C. 1975 BACHMANN, P.1976 BALLARD,J.E. et al.1976 CONNERS in SAFER,D.J.et al. 1976 FREEMAN,R.D. 1976 GITTELMAN-KLEIN,R.et al. 1976b ORR,R. 1976 WENDER,P.H. 1976 LUCAS,B. et al.1977 McNUTT,B.A. et al.1977 ARNOLD,L.E. et al.1978 BARTER,M. et al.1978 BLAU,S. 1978 FIRESTONE,P. et al.1978b SACCAR,C.L. 1978 LEARY,P.M. et al.1979 NELSON 1979 PÖLDINGER,W.et al.1979 ROCHE,A.F. et al.1979 SATTERFIELD,J.H.et al.1979b VARGA,J. 1979 WEISS,G. et al.1979 WHALEN,C.K. et al.198o
Pemolin	Schlaflosigkeit, Appetits- und Gewichtsverlust, Übelkeit, Schwindeligkeit, Depression, Schläfrigkeit, Kopfweh, Nervosität, Wachstumsverzögerung, Puls- und Blutdruckanstieg, Bauchweh, Ängstlichkeit, Thrombozytopenie	CONNERS,C.K. et al.1972a PAGE,J.G.et al.1974a u. b DREN,A.T. et al.1977 FREEMAN,R.D. 1976 BLAU,S. 1978 SACCAR,C.L. 1978 DICKINSON,L.C. et al.1979 NELSON 1979 PÖLDINGER,W. et al.1979 WEISS,G. et al.1979

II. 7.2 Verhaltenstherapie und sonstige Behandlungsmöglichkeiten des HKS

Als Alternative zur medikamentösen Therapie des HKS wird in erster Linie die Verhaltenstherapie angewandt. Die sonst noch in der Literatur beschriebenen Behandlungsmöglichkeiten sind weiter unten angeführt.
So empfiehlt WERRY (197o zit. in GITTELMAN, R. et al.198o) die medikamentöse Therapie der Hyperaktivität nur, wenn eine Verhaltenstherapie nicht wirklichkeitsgetreu durchführbar ist.
EYSENCK (1971) und SPRAGUE (1971)(beide zit. in GITTELMAN, R. et al. 198o) empfehlen als Alternative zur alleinigen medikamentösen Behandlung die Kombination von behavior therapy und Pharmaka-Gabe.

MASH, E.J. et al. (1979) beschreiben behavior therapy folgendermassen:

> "Behavior therapy as it has been practiced in treating hyperactive children has included the application of operant programs including positive reinforcement, reinforcement of competing responses, time-out punishment, extinction, discrimination training, fading and prompting, modeling (NIXON 1969), instructional materials, cognitive change strategies (including self-instructional training, self-monitoring, and self-reinforcement), token programs, behavioralcontracts, relaxation training, biofeedback, role playing, home-based reward systems, parent training, and videotape feedback (THOMAS 1974).
>
> This partial list attents to the diversity of interventions that have come to be encompassed under the behavior therapy rubric. This diversity is even greater when one considers that most applications have involved the use of various combinations of the abovementioned procedures."

Als Begründung für die Anwendung von Verhaltenstherapie werden von MASH, E.J. et al. (1979) unter anderem angegeben:

1) Pharmaka können Nebenwirkungen hervorrufen, bei Psychostimulantien wurden Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust und Reizbarkeit beobachtet.

2) Pharmaka können unter Umständen auch Nebenwirkungen in Bezug auf das Verhalten haben, z.B. können sie die soziale Empfänglichkeit, die allgemeine Zugänglichkeit für die Umwelt und die Selbstachtung des Kindes reduzieren.

3) Pharmaka verbessern die academic performance nicht.

4) Einnahme von Arzneimitteln kann das attributional system des Kindes nachteilig beeinflussen.

5) Was das Kind unter Pharmaka-Einnahme lernt, kann nur vorübergehend behalten werden.

6) Eltern mögen sich gegen eine medikamentöse Therapie wehren.

7) Die Arzneimittel können den Eltern und Lehrern suggerieren, das Kind sei adäquat behandelt und es sei unnötig, noch etwas anderes zu unternehmen.

8) Die Langzeitwirkungen der Pharmaka sind nicht bekannt, und es gibt Hinweise, dass sich die medikamentös behandelten Kinder letzten Endes nicht besser verhalten als die nicht therapierten.

9) Ungefähr 20-30% der Kinder sprechen nicht auf die Pharmaka an.

10) Die Pharmaka-Wirkungen können in der relativ strukturlosen Situation zu Hause nicht in Erscheinung treten.

11) Bei vielen Kindern mag die Hyperaktivität nicht Folge einer organischen Dysfunktion sein, so dass kein Grund für positive Wirkungen durch Pharmaka bestehe."

Bezüglich der Validität dieser Punkte besteht Widersprüchlichkeit.

Inzwischen ergab sich in der Verhaltenstherapie eine Verschiebung zu mehr kognitiv orientierten Interventionen. Besonderer Wert wurde auf die Entwicklung von self-regulatory processes, including self-observation, self-monitoring und self-reinforcement gelegt.
Die Begründung für die Anwendung von self-control strategies bei hyperaktiven Kindern ist nach BUGENTAL et al.(1977 zit. in MASH, E.J. et al. 1979) folgende:

"1. Self-control training targets the qualitive deficits specific to this population,including an inability to inhibit activity when the situation calls for it, an overly impulsive response style,

and the lack of a careful and deliberate approach to the solution of problems. With this approach, attentional deficits are assumed to be primary and the assumption is that if they can be overcome, secondary problems such as academic failure or social difficulty will also change. Consequently, the approach assumes that response generalization will occur.

2. If the performance of the child can be brought under "internal" or self-control, the likelihood that behavior change will generalize across situations and across time is increased, since performance is not dependent on the presence of extrinsic cues or reinforcers.
3. Increasing self-control may alter self-perception and increase self-esteem.

Über die Wirksamkeit von Verhaltenstherapie bei HKS sind bis jetzt nur Schätzungen möglich, wie die Untersuchungen von BACKMAN, J. et al. (1979) und von WOLRAICH, M.L. (1979) zeigen:

BACKMAN, J. et al. 1979
Bis jetzt gibt es vier von der Methode her brauchbare Studien, die die Behandlungserfolge von Verhaltenstherapie und von medikamentöser Therapie abschätzten. Es zeigte sich, dass beide Behandlungsarten wirksam sind; trotzdem bleibt die Bestimmung der relativen Wirksamkeit beider Methoden etwas problematisch.
So war nach GITTELMAN-KLEIN et al. die Kombination von Verhaltenstherapie und Gabe von Methylphenidat am wirksamsten, um störendes und unaufmerksames Verhalten in der Schule zu reduzieren. In absteigender Reihenfolge ihrer Wirksamkeit folgten Methylphenidat allein, dann Verhaltenstherapie und schliesslich Placebo.
Sollte die academic performance verbessert werden, so war die Verhaltenstherapie oft den Stimulantien überlegen.
Studien, die eine Verallgemeinerung und Langzeitvorteile prüfen, fehlen noch.
Es ist möglich, dass Verhaltenstherapie und Pharmaka verschiedene Aspekte des hyperaktiven Verhaltens der Kinder beeinflussen.

WOLRAICH, M.L. 1979
157 Studien, in denen zur Behandlung hyperaktiver Kinder Verhaltenstherapie angewandt worden war, wurden auf ihre Validität geprüft:

1) Behavior modification verminderte das Problemverhalten
2) Token programs wurden am meisten angewandt
3) Wirksam waren sowohl positive Verstärkung als auch Bestrafung, wobei die positive Verstärkung den Vorteil hat, das Selbstbewusstsein zu verbessern.

4) Sehr wahrscheinlich benötigen die Verhaltensprobleme zu Hause ein home-based program.
5) Behavior modification und Stimulantien können gleichzeitig angewandt werden, oft mit additivem Effekt.
6) Noch nicht geprüft wurden die Vorteile der Verhaltenstherapie, wenn sie länger als ein Jahr angewandt wurde.

Die neben der Verhaltenstherapie nächst häufig genannten Behandlungen sind im folgenden angeführt(Tab.28).Eine Einteilung unter geeignete Oberbegriffe wurde nicht vorgenommen. Gleichfalls ist bei diesen Behandlungen gegenwärtig noch keine Aussage möglich, ob sie wirklich effektiv sind, oder ob sie hauptsächlich Placebowirkungen darstellen.

Zudem kranken die Studien an schweren methodischen Fehlern, abgesehen von ihrer geringen Anzahl, wie

- zu wenig untersuchte Kinder,
- keine adäquaten Auswahlkriterien,
- schlechte Auswahl der abhängigen Variablen,
- Verwechslung der Behandlungen,
- Unbestimmtheit der Versuchsbedingungen etc. (MASH, E.J. et al. 1979).

Tabelle 28:

Behandlungsmöglichkeiten des HKS neben der medikamentösen Therapie

Verhaltenstherapie	CHESS,S.196o
	WENDER,P.H.1975b
	FREEMAN,R.D.1976
einschliesslich	ROSS,D.M.et al.1976
	ROSS 1976 in MASH,E.J.et al.
operant conditioning	1979; SAFER,D.J.et al.1976
instructional designs	FINE,M.J.1977
progressive relaxation	FRIEND,J.C.M.1977b
biofeedback	RIETH,H.J.et al.1977
video feedback	BARKLEY,R.A.et al.1978
parent training	BIDDER,R.T.et al.1978
	DUBEY,D.R.et al.1978
	EISENBERG,L.1978
	FORD,W.1978
	QUINN,P.O.1978
	BACKMAN,J.et al.1979
	CANTWELL,D.P.1979
	GREENE,C.A.et al.1979
	MASH,E.J.et al.1979
	PASQUARIELLO,P.S.1979
	VARGA,J.1979
	WEISS G.et al.1979
	WOLRAICH,M.L.1979
	BOSCO,J.J.et al.198o
	GITTELMAN,R.et al.198o
	HENKER,B.et al.198o
	KEOGH,B.K.et al.198o
	LONEY,J.198o
	O'LEARY,K.D.198o
Psychotherapie	CHESS,S.196o
	CLEMENTS,S.D.et al.1973
	O'MALLEY,J.E.et al.1973
einschliesslich	WENDER,P.H.1975b
	FREEMAN,R.D.1976
transactional analysis	SAFER,D.J.et al.1976
	FRIEND,J.C.M.1977b
	WOLF,C.W.1977
	FORD,W.1978
	NELSON 1979
	SATTERFIELD,J.H.et al.1979a
	VARGA,J.1979
	BOSCO,J.J.et al.198o
	DICKERSON,J.W.T.et al.198o
	HARBAUER,H.198o
	KOMP,B.198o
	SANDOVAL,J.et al.198o

Tabelle 28 (Fortsetzung)

Special education techniques	CARTER,S.et al.1972 CLEMENTS,S.D.et al.1973 FREEMAN,R.D.1976 SAFER,D.J.et al.1976 DYCK,N.J.1977 FORD,W.1978 QUINN,P.O.1978 CANTWELL,D.P.1979 KOMP,B.198o SANDOVAL,J.et al.198o
Diät	EDWARDS,E.M.1976 FREEMAN,R.D.1976 FINE,M.J.1977 GREENE,C.A.et al.1979 PASQUARIELLO,P.S.1979 BOSCO,J.J.et al.198o DICKERSON,J.W.T.et al.198o SANDOVAL,J.et al.198o
Parent counseling	CARTER,S.et al.1972 WENDER,P.H.1975b FREEMAN,R.D.1976 SAFER,D.J.et al.1976 QUINN,P.O.1978 WEISS,G.et al.1979 BOSCO,J.J.et al.198o SANDOVAL,J.et al.198o
Familientherapie	FRIEND,J.C.M.1977b NELSON 1979 VARGA,J.1979 HARBAUER,H.198o SANDOVAL,J.et al.198o
Megavitamin-Therapie	REES,E.1973 in KERSHNER,J. et al.1979 WUNDERLICH,R.1973 in KERSHNER,J.et al.1979 COTT,A. in KERSHNER,J.et al. 1979
Zweifel an Effektivität der Megavitamin-Therapie	KERSHNER,J.et al.1979
Heilpädagogische Massnahmen	WENDER,P.H.1975b KELLER,W.et al.1977 FOCKEN,A.1978 WEISS,G.et al.1979

Tabelle 28 (Fortsetzung)

Environmental modification	O'MALLEY,J.E.et al.1973 GREENE,C.A.et al.1979
Psychomotorische Übungen	KELLER,W.et al.1977 KOMP,B.198o
Learning body control	FINE,M.J.1977
Therapy to increase motor coordination	SANDOVAL,J.et al.198o
Behindertensport	KOMP,B.198o
Autosuggestion	FORD,W.1978
Auxiliary technics	CHESS,S.196o
Behavioral intervention with families	MASH,E.J.et al.1979
Beschäftigungstherapie	KOMP,B.198o
Classroom behavioral approaches	SAFER,D.J.et al.1976
Classroom intervention	MASH,E.J.et al.1979
Cognitive control	KEOGH,B.K.et al.198o
Cognitive self-management	FINE,M.J.1977 DOUGLAS,V.I.198o
Early intervention and screening	FREEMAN,R.D.1976
Gruppentraining	KOMP,B.198o
Multimodality therapy	FREEMAN,R.D.1976
Perceptual or perceptual-motor training	FREEMAN,R.D.1976
Social therapies	CLEMENTS,S.D.et al.1973
Specific training for central processing functions	CLEMENTS,S.D.et al.1973

III Tierexperimentelle Untersuchungen

III.1 Gebräuchliche Verfahren zur Beurteilung und Messung von Allgemeinverhalten, Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten bei Nagern, speziell Laboratoriumsratten

Bei der Diskussion insbesondere des Problems, ob und inwieweit Lebensmittelzusatzstoffe Allgemeinverhalten, Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten bei Kindern modifizieren können, stellte sich die Frage nach entsprechenden Daten aus Tierversuchen.
Bei allen Vorbehalten, die bei der Übertragung von Ergebnissen aus solchen Tierversuchen auf den Menschen bestehen, bilden die entsprechenden Daten doch weitgehend die Grundlage z.B. für die Abschätzung des cancerogenen, mutagenen oder teratogenen Potentials einer Substanz.

Entsprechende Unterlagen für Verhaltensparameter liegen kaum vor. Dies liegt in erster Linie an methodischen Schwierigkeiten, an deren Lösung wahrscheinlich deshalb nicht intensiver gearbeitet worden ist, weil bis zum Zeitpunkt der ersten Publikationen von Feingold im Jahre 1973 keine dringende Notwendigkeit zu bestehen schien, solche Parameter zu erfassen.

Die Beurteilung des allgemeinen Verhaltens auch von Versuchstieren erfolgt im Rahmen toxikologischer Studien weitgehend subjektiv, ist also nicht objektivierbar und häufig kaum reproduzierbar. Ähnliches gilt für die Beurteilung von Lokomotorik und Exploration; auch hier liegen keine Versuchsanordnungen vor, die eine exakte quantifizierbare Beurteilung von Bewegungsabläufen über längere zusammenhängende Zeiträume gestatten.

Analoges trifft schliesslich auch für das Lernverhalten von Versuchstieren zu; hier besteht vor allem die Schwierigkeit der Motivation für das Versuchstier, ein Lernprogramm überhaupt zu beginnen. Das Lernen durch Bestrafen, z.B. durch elektrische Stromstösse, wird von namhaften Verhaltensforschern wie ANGERMEIER (1977) als unphysiologisch abgelehnt. Das Lernen durch Belohnung, d.h. das Erreichen von Futter oder Wasser, ist ebenfalls problematisch, da auch hier die Tiere durch eine vorangegangene Hunger- oder Durstperiode in unphysiologischer Weise motiviert werden müssen.

Auf Grund dieser Überlegungen ist es einleuchtend, dass markante Verhaltensänderungen wie Schläfrigkeit bzw. deutliche Übererregbarkeit mit Krämpfen, Aggressivität etc., die durch tiefgreifende Eingriffe ausgelöst werden, mit den bisher üblichen Methoden gut erfasst werden können. Die Forderung, im Rahmen chronischer Toxizitätsstudien auch diskrete Veränderungen zu erfassen, wurde wiederholt gestellt (vgl. z.B. die britischen und japanischen guidelines for reproductive studies (zit. in BUTCHER, R.E. 1978; persönliche Mitteilung von HUMMLER, H. 1979) bzw. vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 1974), aber ohne Angabe der zu prüfenden Parameter bzw. der entsprechenden Testbatterien (SALZMAN, C.K. 1976b; BRIMBLECOMBE, R.W.1979a). Solche Vorschläge sind z.B. von WEISS, B. et al. (1974) und BRIMBLECOMBE, R.W. (1979a) zwar publiziert, aber nicht allgemein übernommen worden.

An dieser Stelle sei ein kurzer Rückblick erlaubt.
Mit den ersten Verhaltensstudien mit Ratten wurde 1894 an der Clark University in Worcester, Massachusetts begonnen (LINDSEY, J.R. 1979). COLIN C. STEWART untersuchte - zunächst bei grauen Wildratten und ab 1895 bei weissen Ratten "die Wirkung von Alkohol, Diät und barometrischen Änderungen auf die Aktivität von Ratten im Laufrad". Die Studien wurden

1898 im American Journal of Physiology unter dem Titel: "Variations in daily activity produced by alcohol and by changes in barometric pressure and diet, with a description of recording methods" veröffentlicht.
Danach folgten ebenfalls an der Clark University von LINIUS W.KLINE Studien an Ratten in problem boxes und von WILLARD S. SMALL mit dem "Hampton Court Maze", die 1899 bzw. 1900 und 1901 ebenfalls im American Journal of Physiology veröffentlicht wurden.

Übersichten über Methoden und Apparate zur Erfassung von Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten von Laboratoriumstieren sowie Übersichten über Behavioral Pharmacology, Behavioral Toxicology und Behavioral Teratology sind in der Literatur zahlreich zu finden. Untersucht wurden neben den Wirkungen der verschiedensten chemischen Stoffe vor allem die Wirkungen psychotroper Substanzen (REED, J.D. 1947; WITT, P.N. 1956; BINDRA, D. 1961; DEWS, P.B. et al. 1961; HUNT, H.F. 1961; ASCHOFF, J. 1962; GOLLUB, L.R. et al. 1965; HAUSCHILD , F. 1965; HARRIS, L.S. 1966; JARVIK, M.E. 1966; KINNARD, W.J. et al. 1966; BRIMBLECOMBE, R.W. 1968, 197o, 1976, 1979a u.b); THOMPSON, T. 1968; WEISKRANTZ, L. 1968; WEISS, B. et al. 1969, 1973 und 1974; CAPALDI, E.J. et al. 1974; FINGER, F.W. 1974; MASTERSON, F.A. et al. 1974; BARLOW, S.M. et al. 1975; IVERSEN, S.D. et al. 1975a; MELLO, N.K. 1975; SPYKER, J.M. 1975; ANGERMEIER, W.F. 1976; BIGNAMI, G. 1976; BUREŠ, J. et al. 1976; BUTCHER, R.E. 1976; WALSH, R.N. et al. 1976; WOLFF, D.L. 1976; PICKENS, R. 1977; ROBBINS, T.W. 1977; SCHUSTER, C.R. et al. 1977; EVANS, H.L. et al. 1978; HUMMLER, H. 1978; LATIES, V.G. 1978; SILVERMAN, P. 1978; TILSON, H.A. et al. 1978; CRUNELLI, V. et al. 1979; REITER, L.W. et al. 1979; VORHEES, C.V. et al. 1979; BARRETT, J.E. 198o).

PICKENS, R. (1977) wertete aus, wieviele Studien sich zwischen 1917 und 1963 allein mit der Wirkung von Pharmaka auf das Lernen von Tieren beschäftigten. Welche Methoden am häufigsten angewandt wurden, ist ebenfalls folgender Tab. 29 zu entnehmen.

Tabelle 29:
Übersicht über die Häufigkeit der zwischen 1917 und 1963 angewandten Methoden bei der Untersuchung von Pharmaka-Wirkungen auf das Lernen von Tieren (nach PICKENS, R. (1977)

Method	Number of articles dealing with each procedure	
	Prior to 1955	1955–1963
Respondent conditioning	2 (7%)	16 (6%)
Instrumental conditioning		
Positive reinforcement	17 (57%)	40 (14%)
Negative reinforcement		
Escape only	6 (20%)	16 (6%)
Avoidance–escape	0 (0%)	53 (19%)
Reinforcer combinations	2 (7%)	10 (4%)
Operant conditioning		
Positive reinforcement	1 (3%)	74 (26%)
Negative reinforcement		
Escape only	0 (0%)	3 (1%)
Avoidance–escape	0 (0%)	30 (11%)
Reinforcer combinations	0 (0%)	19 (7%)
Respondent procedures	2 (7%)	20 (7%)
Totals		
Respondent conditioning	2 (7%)	16 (6%)
Instrumental conditioning	25 (83%)	119 (42%)
Operant conditioning	3 (10%)	146 (52%)

Im folgenden werden einige übliche Methoden der Verhaltensforschung kurz dargestellt und Ergebnisse wiedergegeben, die dabei im allgemeinen nach Gabe wirksamer Pharmaka erzielt wurden. Diese Darstellung erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit, sondern soll nur dazu dienen, das Verständnis des zweiten Kapitels: "Beeinflussung von Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten über Futter bzw. Trinkwasser" zu erleichtern.

Eine Verbesserung der Untersuchungsmethoden und die Überprüfung auf Validität und Reliabilität wird heute weltweit angestrebt. Ein entsprechendes Versuchsprogramm läuft z.B. auf Initiative der FDA in den USA an (vgl.unten Seite 307); auch im eigenen Institut laufen entsprechende Langzeitversuche.

III. 1.1 Beobachtung der Versuchstiere durch den Experimentator und daraus abgeleitete Parameter

Das gebräuchlichste und älteste Verfahren zur Beurteilung des Verhaltens von Versuchstieren ist die Beobachtung durch den Experimentator.
Voraussetzung für dieses Procedere ist die genaue und langjährige Kenntnis dessen, was für die jeweilige Tierart "normal" ist, denn nur unter dieser Voraussetzung lassen sich Abweichungen von der Norm erkennen.
Die Beurteilung ist also vor allem subjektiven Fehlern unterworfen, andererseits betonen anerkannte Verhaltensforscher wie SILVERMAN, dass die direkte Beobachtung durch den erfahrenen Versuchsleiter mindestens ebenso wichtig und aussagekräftig sei wie die Ergebnisse bei vollautomatisch betriebenen Registriereinrichtungen.

Es hat sich z.B. bei Ratten bewährt, die wie folgt definierten Kriterien der Lokomotorik, der Exploration, des Allgemeinverhaltens und des Lernens zu erfassen. Soziales und Sexualverhalten sind hier nicht angeführt. (BINDRA, D. et al.1958; DRAPER (1967 zit. in REITER, L.W. et al. 1979); LÁT (1967 zit. in BUCK, D.R. et al. 1976);DENENBERG, V.H. 1969; RIDER, A.A. et al. 1974; BARNETT, S.A. 1975;BOND, N.W. et al.1976; BUREŠ, J. et al. 1976; WALSH, R.N. et al. 1976; MULLENIX (1977 zit. in MULLENIX, P. 198o); OLIVIER, B. 1977; ROBBINS, T.W. 1977; SILVERMAN, P. 1978; CRUNELLI, V. et al. 1979; REITER, L.W. et al. 1979; HERMAN, Z.S. 198o; ROBERTSON, R.T. et al. 198o).

Locomotion:-Rat walks or shifts (verändern) its position so as to involve all four limbs (BINDRA,D.et al. 1958).

— All walking or running of the rat on four legs. During walking sniffing at the substrate may occur. This element includes many different subelements. The term locomotion is used when the rat finds itself alone in a cage, but if a conspecific (Artgenosse) is present, locomotion is divided into moving towards or moving away (OLIVIER, B. 1977).

Locomotor activity: ambulation and rearing (REITER, L.W.et al. 1979).

Moving towards: Any locomotion reducing the distance between the rat and the opponent. This element may be accompanied by sniffing; it involves several subelements, distinguished by other autors,e.g. approach, following and chasing (verfolgen) (OLIVIER, B. 1977).

Moving away: Any locomotion increasing the distance between the rat and the opponent. This element may be accompanied by sniffing; it involves subelements, distinguished by other autors, e.g. retreat and flee (OLIVIER, B. 1977).

Walking: — Any leg movement that moves animal slowly across floor, roof or sides of cage (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

— Moving around,usually sniffing and searching (BUREŠ, J.et al. 1976).

Run: Rapid movement across floor of cage (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

Circle: Slow circular shifting of position similar so that seen in dogs or cats prior to sleep (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

Chase tail: Rapid circular movement with tail in or near mouth (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al.1979).

Ambulation: Horizontally directed movement (REITER,L.W.et al.197

Open-field ambulation: Number of marked floor segments that each animal entered with at least its front two paws during a definite period (BOND, N.W. et al. 1976).

Carrying: The animal may stand still or perform locomotion while carrying some material (e.g. a food pellet) in the mouth. No gnawing or chewing occurs (OLIVIER, B. 1977).

Nonspecific excitability level (NEL): NEL refers to the level of activity as measured by large vertical and horizontal movements such as rearing and locomotion.
It bears a relationship to hippocampal slow wave (theta) activity (LÁT 1967 in BUCK, D.R. et al. 1976).

Motilität: Der Begriff "Motilität" wird in der Literatur unterschiedlich definiert: Die einen Autoren verstehen hierunter nur locomotion , während ihn andere als Oberbegriff für locomotion und exploration verwenden. Häufig werden synonym die Begriffe Aktivität , motorische Aktivität und lokomotorische Aktivität verwandt.

Explore(=walk): Locomotion, a few steps and a pause, nose and whiskers (Schnauzhaare) oriented to physical environment (SILVERMAN, P. 1978).

Rearing: — Front feet raised off floor or held close to body (DRAPER 1967 in REITER,L.W. et al.1979)
— Standing on hind legs and sometimes leaning on the wall with forelegs, sniffing and looking around (BUREŠ, J. et al. 1976).

Rearing:- A combination of watching and upright sniffing. During watching the animal stands on all four legs or on the hindlegs only, while no sniffing movements occur. The head does not move. During upright sniffing the animal makes sniffing movements in the air, while standing on all four legs or on the hindlegs. Because these elements alternate frequently and many transitions between both are present, they are taken together as Rearing (OLIVIER, B.1977).
— A rat standing on its hind limbs and sniffing the cage walls (CRUNELLI, V. et al. 1979).
— Vertically directed movement (REITER, L.W. et al. 1979).

Open-field rearing: The number of times that each animal had both front paws off the floor at the same time during a definite period, except when grooming (BOND, N.W. et al. 1976).

Scanning: Standing on four or two legs, while moving the head slowly in a horizontal plane; sniffing is absent. During scanning the animal may produce ultrasonic sounds (about 25 000 Hz) (OLIVIER, B. 1977).

Scan(=rear): Pause, often in an upright posture oriented to physical (distant) environment (SILVERMAN, P. 1978).

Scanning movements:

(1) Sniff: Nose wrinkles (runzeln), audible sniff.

(2) Turn head: Horizontal or vertical head movement (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

Scan food: Exploration clearly oriented to food (SILVERMAN, P. 1978).

Sniffing:— Rapid movement of the whiskers, usually accompanied by nose-twitching, sound of sniffling, neck-stretching, rearing (BINDRA, D. et al. 1958)
— Rapid movements of whiskers (Schnauzhaare) and nose close to the substrate; meanwhile the animal shows no locomotion (OLIVIER, B. 1977).

Gnawing: Gnawing at inedible objects such as wooden parts of the cage (OLIVIER, B. 1977).

Gnaw faecal pellet: (may show some escape)(SILVERMAN, P.1978)

Peeping: (Schnüffeln) im open-field (HERMAN, Z.S. 1980).

Digging:— Digging consists of different movements: a) grubbing (wühlen) out material of the substrate by nose movements, b) gathering the material by alternating forepaw movements and c) removing the material from under the belly (Bauch) by backwards movements of fore- and hindlegs (OLIVIER,B.1977).

— Burrows (graben) with forepaws, kick material back with hindlegs (could represent maintenance or even escape) (SILVERMAN, P. 1978).

Stand on cage: Front feet raised off floor, placed on sides of cage (DRAPER 1967 in REITER,L.W.et al.1979).

Defecation score: During a definite period of time the number of fecal pellets deposited, are recorded (BARNETT,S.A. 1975).

Grooming: Rat licks, scratches, or "cleans" any part of its body (BINDRA, D. et al. 1958).

Groom

(1) Bite coat: Quick bite into fur.
(2) Lick coat: Smoothing fur with tongue.
(3) Genitals : Bite or lick genital area.
(4) Nails : Chewing feet or nails.
(5) Wash face: Stroking whiskers and/or face with one or both front feet.
(6) Scratch : Quick scratch of ear or with hind legs.
(7) Chew tail:

(DRAPER 1967 in REITER,L.W.et al.1979)

Grooming:—Licking the fur, washing face or scratching (BUREŠ, J. et al. 1976).

— This element consists of licking ((be) lecken), nibbling (knabbern, nagen) and wiping (abreiben, (ab)wischen) of the fur (Fell), tail and paws, performed by means of tongue, teeth and forepaws (OLIVIER, B. 1977).

Self-groom: Lick and comb (kämmen) body fur with teeth and forepaws (SILVERMAN, P. 1978).

Scratching:—Fast movements of one of the hindlegs directed towards head and flank areas. These movements are often interrupted by short bouts of nibbling (knabbern, nagen) the paws of the hindlegs used for scratching (OLIVIER, B. 1977).

— With claws (Pfote) of hind feet (SILVERMAN, P. 1978).

Wash(=preen): Wipe face with licked forepaws (SILVERMAN, P. 1978).

Displaced Activity:

(1) Chew cage: Chew (kauen) bars of cage.

(2) Chew chain: Chew chain holding bottle on cage (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

Climb: Movement across sides of roof of cage, all four feet off floor (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

Jump: Quick upward jump, all feet leave floor (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

Shake: — Quick shake of entire body (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

— Shiver like a wet dog (SILVERMAN, P. 1978).

Stretch: Back arched, front, rear legs extended (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

Bounce: Sudden vertical jump, apparently not oriented to other rat (SILVERMAN, P. 1978).

Push dig: Kick material forward with back of forepaws (SILVERMAN, P. 1978).

Roll over: Turn onto back or completely over (DRAPER 1967 in REITER, L. W. et al. 1979).

Twitch: Small movement of portion of body (DRAPER 1967 in REITER, L.W. et al. 1979).

Head-up: Raising of head (SILVERMAN, P. 1978).

Freezing: — Sitting motionless (BINDRA, D. et al. 1958).
— Absence of movement (WALSH, R.N. et al. 1976).

Inactivity
a) "Relaxed" position:
(1) Head under: Head tucked (stecken) under front feet, forehead on floor)
(2) Side : Head on side on floor body curled around

b) "Alert" position:
(1) Stomach : Animal on stomach, head erect, immobile
(2) Stand still: Animal stands, body off floor, immobile (DRAPER 1967 in REITER, L.W.et al. 1979)

Lying: — Rat sits more or less motionless or sleeps, the abdomen resting on floor of cage (BINDRA, D.et al. 1958)
— With eyes open and with occassional movements and sniffing (BUREŠ, J. et al. 1976).

Sleeping: The rat is lying motionless in a curled up (zusammengerollt) position with eyes closed and head buried (BUREŠ, J. et al. 1976)

Eating: Biting or chewing (BUREŠ, J.et al. 1976)

Drinking: Licking the water tube (BUREŠ, J. et al. 1976)

Sneeze: (niesen) (DRAPER 1967 in REITER, L.W.et al. 1979)

Yawn: (gähnen) (DRAPER 1967 in REITER, L.W.et al. 1979)

Tremor: (zittern, beben) (SILVERMAN, 1978)

Stagger: Possible sign of (drug-induced) ataxia (SILVERMAN, P. 1978).

Chattering of the teeth, licking parts of the apparatus (BINDRA, D. et al. 1958)

Sitting, isolated leg and head movements (BUREŠ, J.et al.1976)

Head bobbing (ruckweise bewegen), head turning, smelling (riechen), pawing (scharren), standing , looking (MULLENIX, P. 1977 zit. in MULLENIX, P. 1980).

Stereotyped behavior: A behavior or response that is consistently occasioned by some problem situation, varies little in its topography, and is little altered by its consequences.

— Successive occurences of a response which does not vary in its topography (WOLMAN, B.B. 1974)

Emotional animal: An emotional rat is one that has a low activity score (open-field test) and a high defecation score (DENENBERG, V.H. 1969).

CER (=conditioned emotional response): animals, being deprived of water overnight, were placed in the "start" area in a allow access to the drinking chamber. Time elapsing before crossing the gate and time in the drinking chamber before the first lick of water were measured. A single shock was delivered via the water during the fifth trial. This was the only shock given (RIDER, A.A. et al. 1974).

Avoidance: In practice, escape from shock after it has started is always tested with avoidance, the same response made before shock begin. If officially authorised by the experimenter, avoidance is usually in response to a specific conditioned stimulus; if the animal bites the experimenter and thus avoids being put into the apparatus, it is said to suffer from experimental neurosis. An established avoidance response may be tested with or without actual shock (Fear only or Fear plus Pain, in Neal Miller's phrase). There are several versions of avoidance tests.

Active avoidance: The animal has to do something specific in response to the warning signal. Many active avoidance tests adapt and reinforce one of the rat's unconditioned responses to shock, e.g. running, jumping, or climbing. Running does not have to be a one-way process, the animal can be trained

to shuttle alternately from one end of a box to the other. Active avoidance may also utilise an artificial response like lever-pressing.

Free-operant (or Sidman) avoidance: This is distinguished from ordinary active avoidance by utilising responses in the absence of a specific signal. With or without the additional discrimination of a conditioned stimulus, free-operant responses postpone shock for, say, 2o seconds.

Passive avoidance - one-trial learning: One possible response to shock is to freeze, immobile, and this can be utilised to contrast with active avoidance. Instead of having to respond to avoid shock, the animal merely has to refrain from responding, for instance to refrain from leaving a brightly illuminated chamber to enter a dark one where it had previously been shocked. Passive avoidance depends on a conflict between the conditioned avoidance of shock and unconditioned avoidance.

Unconditioned avoidance: e.g. of light. Most rodents are largely nocturnal, and vulnerable to predators in the light. Their tendency to avoid such exposure is the background response against which passive conditioned avoidance can be measured; it can also be used as a test in its own right (SILVERMAN,P. 1978).

Bei der subjektiven Natur der Verhaltensklassifikation und Beurteilung sollte die Reliabilität durch mindestens zwei unabhängige Beobachter abgesichert werden.
Bei zwei Beobachtern kann der Produktmomentkorrelationskoeffizient verwendet werden; er sollte 0,8 oder besser Werte über 0,9 erreichen. Die Beobachter sollten "blind" sein, was sehr schwierig zu bewerkstelligen ist, vor allem wenn die Behandlung sichtbare Nebenwirkungen zeitigt (ROBBINS,T. W. 1977).

Heutzutage erlangen rating profiles und rating scales anhand der vorgenannten Kriterien mehr an Bedeutung; das rating kann qualitativ oder quantitativ erfolgen. Bei qualitativen profiles wird Verhalten einfach in verschiedene Einheiten kategorisiert. Quantitative scales versuchen,die Intensität eines bestimmten Verhaltens zu messen, z.B. Katalepsie oder Stereotypie.

Abgesehen von der Subjektivität des Beobachters (vgl. HARRIS, L.S. 1966) ist zu beachten, dass diese Untersuchungen, soweit sie Ratten, Mäuse oder Hamster betreffen, im allgemeinen während der Hellphase durchgeführt werden müssen, also dann, wenn sich die Tiere in ihrer physiologischen Inaktivitätsphase befinden.
Routinemässige Prüfungen während der Aktivitätsphase der Nager während der Nacht, z.B. unter Benutzung von Infrarotlichtquellen, sind nur selten praktikabel. Aus diesen Gründen und auch um den direkten Einfluss des Experimentators auf die Tiere auszuschliessen, wurden Fernsehkameras, Bildaufzeichnungsgeräte und Computer eingesetzt (Übersicht bei MÖSCHEN, J. 1978).
Abgesehen vom enormen Aufwand ist hier die Auswertung ebenfalls problematisch.

Die Wirkung einer Substanz auf die spontane motorische Aktivität (lokomotorische Aktivität = locomotion) ist abhängig vom Ausgangswert (ROBBINS, T.W. 1977).
Um beispielsweise die Wirkung von Stimulantien zu messen, muss der baseline level der lokomotorischen Aktivität niedrig sein, was durch Gewöhnung an den Testapparat und die Testmethode erreicht werden kann. Umgekehrt empfiehlt es sich, Pharmaka, die die spontane Aktivität senken, bei hoher baseline Aktivität zu untersuchen, was durch neue Testsituationen erreicht werden kann.

Innere und äussere Faktoren, die die Lokomotorik beeinflussen, sind nach ROBBINS, T.W. (1977)

Interne:
1.) Tierspezies und Stamm
2.) Alter
3.) Geschlecht
4.) Hormoneller Status und endogener Rhythmus
5.) Ernährungszustand
6.) Vorherige Erfahrung
7.) Art und Weise der Substanzgabe

Externe:
1.) Test- und Unterbringungsbedingungen
2.) Beleuchtung
3.) Lärm, Temperatur und Luftfeuchtigkeit.

Unterschiede in der lokomotorischen Aktivität zwischen den Stämmen sind gut bekannt.
Auch für die folgenden Verhaltensmuster oder die Antworten auf spezifische experimentelle Situationen konnten genetische Unterschiede nachgewiesen werden:
Cognitive ability (maze learning of several different types, problem solving, avoidance learning and various discrimination tests),

activity (spontaneous, exploratory, ambulatory and geotropic),
temperament (wildness, aggressiveness, emotionality, and conditioned emotionality)
grooming activity
startle response u.a. (ROBINSON, R. 1979).

Entsprechend wurden Ratten mit diesen verschiedenen Verhaltensmustern gezüchtet. BROADHURST züchtete selektiv Ratten mit "niedriger" oder mit "hoher" Emotionalität im open-field (1961 zit. in SUDAK, H.S. et al.(1964) und 1975 zit. in ROYCE, J.R. (1977)). Schon 1934 beschrieb HALL (zit.in SILVERMAN, P. 1978) die "maze bright" und "dull" Tyron-Rattenstämme. Entsprechend ihres shuttle-box-Verhaltens wurden aus den Wistar-Ratten die Roman High Avoidance (RHA)- und die Roman Low Avoidance (RLA)-Ratten gezüchtet (BARLOW, S.M. et al. 1975; DRISCOLL, P. 1975; DÖTSCH, H.R. et al. 1978).

IRWIN (1961 zit. in ROBBINS,T.W. 1977) zeigte, dass drei Monate alte Ratten im Laufrad beträchtlich aktiver sind als 1o oder 17 Monate alte. Ältere Tiere sprechen sowohl auf Stimulantien als auch auf Depressiva weniger an als junge. Auch ALDER, S. et al. (1977) berichteten, dass Hyperaktivität (grooming, jumping, running, sniffing, climbing the wall) für 17 bis 2o Tage alte Ratten charakteristisch ist.
Weibliche Ratten sind im Laufrad, im Photozell-Käfig und im Y-maze aktiver als männliche Tiere. WATZMAN (1967 zit. in ROBBINS, T.W. 1977) zeigte, dass Chlorpromazin bei weiblichen Tieren in der ersten halben Stunde des Versuchsabschnittes stärker hemmend auf die Aktivität wirkte als bei männlichen.

Weibliche Ratten zeigen während des Östrus eine 3 bis 1o mal so hohe Aktivität als normal. Dies kann im Laufrad nachgewiesen werden, nicht aber im Photozell-Käfig oder durch direkte Beobachtung. Männliche Tiere zeigen offensichtlich keine Abhängigkeit ihrer motorischen Aktivität von physiologischen Hormonspiegeln. Bei Ratten führt Kastration zu verringerter Aktivität, die durch Testosteron-Injektion nicht wieder erhöht werden kann.

Vorherige Erfahrung umfasst sowohl die Erfahrungen des Tieres in derselben Testsituation als auch Erfahrungen mit derselben Wirksubstanz. Um die Irrtums-Varianz zu vermindern, ist es oft wünschenswert, wiederholte Beobachtungen bei denselben Tieren durchzuführen. Dabei muss beachtet werden, dass Erfahrungen sowohl mit als auch ohne Wirksubstanz für relativ lange Zeit auf das nachfolgende Verhalten einwirken, selbst wenn bei dem späteren Versuch keine Wirksubstanzen gegeben werden. Zum Teil kommt es durch die vorherigen Erfahrungen auch zu modifizierten Antworten oder zur Toleranz. Um die Auswirkungen von Substanzen auf die Aktivität zu testen, sind nach ROBBINS, T.W. (1977) lange Testzeiten (eine oder mehr Stunden) erforderlich, besonders bei neuen Substanzen, da es wenig Information über Akkumulation und Verschwinden des Stoffes im Gehirn gibt.

Tiere, die in Gruppen leben, aber einzeln getestet werden, zeigen andere Reaktionen als Tiere, die sowohl einzeln leben als auch einzeln getestet werden. Allerdings zeigen verschiedene untersuchte Arzneimittel keine Einheitlichkeit bezüglich ihrer Wirkung bei isolierten Tieren oder bei Tieren in der Gruppe.

III.1.1.1 Beobachtungen ohne besondere Testeinrichtungen

Im folgenden sind einige Beispiele wiedergegeben, in denen Verhaltensänderungen subjektiv diagnostiziert wurden.

RANDRUP, A. et al. 1967
Ratten, Mäuse und Meerschweinchen zeigten nach einmaliger s.c., i.p. oder i.m. Gabe von 1-20 mg/kg KG Amphetaminsulfat stereotype Verhaltensweisen, wobei die Lokomotion mehr oder weniger unterdrückt war. Nach chronischer Gabe von Amphetamin unterbrachen die Ratten manchmal die Stereotypien und kämpften miteinander.

BRYSON, G. et al. 1971
Bei erwachsenen Marsh-Mäusen, die Futter und Wasser ad lib. bekamen, führten s.c. oder i.p. Injektionen von 85-180 mg/kg KG L-Dopa vermehrt zu simuliertem Schlaf. Die i.p. Injektionen von 500-970 mg/kg KG L-Dopa induzierten Hyperaktivität, die sich als Springen, Nagen, Beissen und Kämpfen äusserte. 970 mg/kg KG waren letal.

CADDEL, J.L. et al. 1973
45-60 g schwere Ratten bekamen eine Protein- und Magnesiumarme Diät (0,5% Casein, 50 ppm Mg). In den ersten 10 Tagen kam es zu unterschiedlich starken Diarrhöen, was zu einem ca. 20%igen Verlust des Körpergewichtes führte. Während der ersten 3 Wochen des Versuches waren die Tiere "hyperaktiv".

TIKAL, K. et al. 1977
Bei 70 Ratten wurde mit der modifizierten Methode von SILVERMAN (1965) das Verhalten untersucht. Nachdem die Tiere mehrere Wochen lang in gleichgeschlechtlichen Paaren gehalten worden waren, wurde eine Ratte für 24 Stunden isoliert (der Eindringling) und kurz vor der Beobachtung jeweils in den ursprünglichen Käfig zurückgesetzt. Nur das Verhalten des zurückbleibenden Tieres und sein Verhalten gegenüber dem Eindringling wurden untersucht.
Im einzelnen wurden während der wöchentlichen 3-minütigen Beobachtungsintervallen bei dem zurückbleibenden Tier registriert: a) individuelle Aktivität, d.h. die Gesamtaktivität ausser der Aktivität mit dem Eindringling, b) Auftreten und Dauer aller Verhaltenscharakteristika, c) aktiver Kontakt mit dem Eindringling ausser Sexual- und Aggressionsverhalten und d) passive Aktivität, bei der ein Körperkontakt mit dem Eindringling bestand.
Zwischen den einzelnen Sitzungen ergaben sich keine Unterschiede. Die Ergebnisse der letzten Sitzung wurden mit den Gehalten an Adrenalin, NE und DA in Gehirn und Nebennieren und 5-HIAA und Serotonin im Gehirn korreliert.
Ratten mit geringeren NE-Spiegeln im Gehirn zeigten höhere individuelle Aktivität. Diese Tiere stimulierten den Eindringling zu grösserer sozialer

Aktivität. Je höher die 5-HIAA Konzentration im Gehirn, desto grösser die individuelle Aktivität und gleichzeitig die Zahl der aktiven Kontakte. Je höher die Adrenalinkonzentration in den Nebennieren, desto höher die individuelle Aktivität.

KLAUS, S. et al. 1978
Um die Eignung des Schwimmtestes als Verhaltenstest zu prüfen, bekamen SPF-Mäuse (verschiedene Inzuchtstämme aus Jena) einmal täglich vom 13.-17. Tag post coitum eine i.p. Applikation von 5 mg/kg KG Cyclophosphamid in Aqua dest. gelöst bzw. nur das Lösungsmittel. Futter und Leitungswasser waren ad lib.. Das Schwimmverhalten der Jungtiere wurde täglich ab dem 6. Lebenstag bis zum Erreichen des adulten Schwimmverhaltens ermittelt. Dazu wurden die jungen Mäuse aus 5-10 cm Höhe ins Wasser fallen gelassen.
Die Nachkommen der mit Cyclophosphamid behandelten Muttertiere zeigten eine Retardierung der Entwicklung des Schwimmverhaltens von etwa 1-2 Tagen, die beim Erreichen des adulten Schwimmens der letzten Tiere wieder aufgeholt war.
Aufgrund dieser Untersuchungen wird der Schwimmtest von den Autoren als geeigneter Verhaltenstest für embryotoxikologische Untersuchungen eingeschätzt.

III.1.1.2 Open-field

Im open-field Test, der seit 1932 angewandt wird, erhält das Versuchstier durch eine neue, ihm fremde Umgebung einen mittelstarken Stimulus. Hierdurch ist das Tier teilweise in seiner Aktivität gehemmt, die Defäkationsrate ist erhöht als Ausdruck einer erhöhten Aktivität des Vegetativen Nervensystems.
Die Kriterien im open-field Test sind u.a. locomotion, die z.B. über Lichtschranken gemessen werden kann, die Dauer der Exploration, z.B. das Betrachten von Mustern oder Stimuluskarten, sowie der defecation score (DENENBERG, V.H. 1969; WALSH, R.N. et al. 1976) (vgl. auch III.1.1, S. 223).

Auch dieses Testverfahren unterliegt weitgehend der subjektiven Beurteilung und setzt grosse Erfahrung des Experimentators voraus.

Entsprechende Versuche werden üblicherweise am Tage, also während der Inaktivitätsphase der Tiere, durchgeführt.

Kritische Übersichten über die Verwendung dieses Testes, über Reliabilität und Validität der mit ihm bestimmten Parameter finden sich bei WHIMBEY, A.E. et al. 1967; WILLIAMS, D.I. et al. 1972; WALSH, R.N. et al. 1976 und GOMA, M. et al. 1978.

In den folgenden Abbildungen 13 und 14 von DENENBERG,V.H. (1963) und SILVERMAN, P. (1978) sind entsprechende Versuchsanordnungen wiedergegeben.

In einer anderen Modifikation von BROADHURST (196o zit.in WINNEKE, G. et al. 1977) ist die Grundfläche analog aufgeteilt, die Wände bilden ein Achteck.

Eine automatisierte open-field Anordnung ist von HUGHES,C.W. 1978 publiziert worden. Hier kann der Einflussfaktor Experimentator entfallen.

Abbildung 13:
Open-field (nach DENENBERG, V.H. 1963)

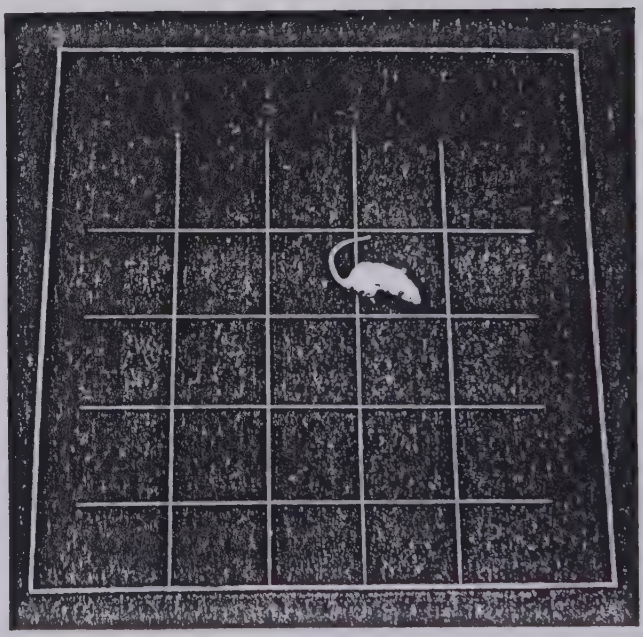
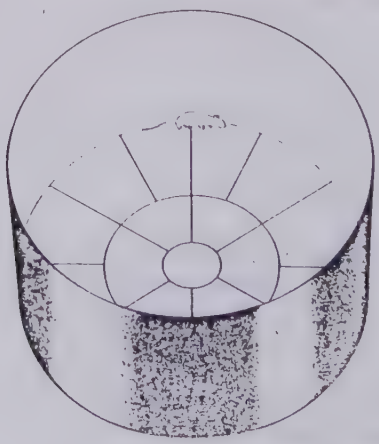


Abbildung 14:
Open-field (nach BROADHURST 1965 in SILVERMAN, P. 1978)



An Open Field (after Broadhurst, 1965).

Auf Grund der open-field Messungen züchtete BROADHURST (1961 zit. in SUDAK, H.S. et al.1964 und 1975 zit. in ROYCE J.R.1977) selektiv Ratten mit hoher und niedriger Emotionalität.

Im folgenden sind einige Beispiele für Untersuchungen an Nagern im open-field wiedergegeben.

WEINSTOCK, M. et al. 1973

Männliche Wistar-Ratten wurden mit drei Wochen (4o-6o g schwer) einzeln in Käfige gesetzt. Futter und Wasser waren ad lib. Während des ersten Monats wurde nur einmal pro Woche mit den Tieren umgegangen, wenn die Käfige gereinigt wurden, während des zweiten Monats zweimal pro Woche. Die Isolierung dauerte 6 bis 8 Wochen, die Tiere wogen dann 25o bis 28o g.
Die Tiere bekamen 1o Minuten vor dem Test entweder einen der ß-Blocker dl-Propranolol (0,1-3,0 mg/kg KG), d-Propranolol (0,2-1,0 mg/kg), Practolol (0,2-1,0 mg/kg) oder Chlorpromazin (0,1-1,0 mg/kg) oder Saline s.c. injiziert. Das Verhalten der Tiere in einer open-field box wurde 1o Minuten lang beobachtet, wobei die beiden Beobachter nicht wussten, welche Behandlung das jeweilige Tier bekommen hatte.
Die isolierten Tiere zeigten im Vergleich zu den Kontrollen vermehrt ambulation, sniffing und rearing. Die ß-Blocker reduzierten in einer Dosis von 0,2-0,5 mg/kg die durch Isolierung hervorgerufene Hypermotilität der Tiere; zeigten aber bei den Kontrollen keinen Einfluss auf das Verhalten. 0,1 mg/kg Chlorpromazin reduzierte die Aktivität der isolierten Ratten, für denselben Effekt bei den Kontrollen war eine höhere Dosis erforderlich.

Bezüglich weiterer Versuchsreihen dieser Arbeitsgruppe vgl. WEINSTOCK, M. et al.(1977).

CULVER, B. et al.1976

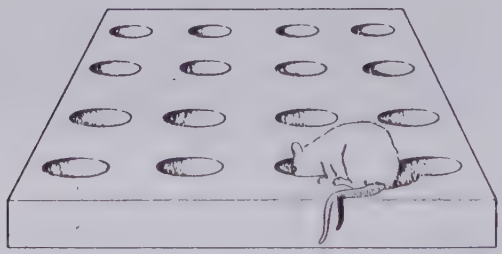
5 Tage alte Sprague-Dawley-Ratten wurden in einer Bethlehem-Kammer, in die Luft mit 1 % CO mit 4 l/min einströmte, bis zur Atmungshemmung belassen. Dies dauerte zwischen 1o5 und 16o Minuten. Bei den Kontrollen strömte Luft in die Kammer. Im Alter von 7 bis 15 Tagen wurden die Tiere je eine Minute lang im open-field getestet.
Nur an den Tagen 7 bis 9 waren die weiblichen CO-Tiere aktiver als die Kontrollen. Die männlichen CO-Tiere zeigten nur an den Tagen 1o bis 15 eine höhere locomotion im open-field.

III.1.1.3 Hole-board

Mit Hilfe der Lochplatte wird das exploratorische Verhalten von Mäusen und Ratten untersucht.
Dabei steht das Tier auf einer Platte, in die z.B. 16 Löcher eingelassen sind. Als Parameter gilt, wie oft das Versuchstier in einer definierten Zeit seinen Kopf ganz in ein Loch steckt (vgl. z.B. CLARK, G. et al. 1971a; ISAACSON, R.L. et al. 1978; SILVERMAN, P. 1978).

Die folgende Abbildung 15 zeigt ein hole-board nach BOISSIER et al. (1962 zit. in SILVERMAN, P. 1978).

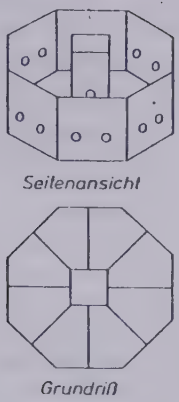
Abbildung 15:
Hole-board (nach BOISSIER et al. 1962 in SILVERMAN, P. 1978)



Eine Weiterentwicklung wurde von WEISCHER, M.-L. (1976) mitgeteilt: Das Gerät mit einer 8eckigen Grundplatte, in deren Mitte sich ein viereckiger Pfeiler befindet, so dass eine Art Rundgang entsteht, hat in den Wänden je zwei Löcher.

Die Grundfläche wird durch deutlich markierte helle Linien in acht Sektoren aufgeteilt (vgl. die Abb. 16). Eine Maus, die in das Gerät gesetzt wird, läuft meist zunächst ziellos um den Mittelpfeiler herum, entdeckt aber schon nach wenigen Sekunden, die Öffnungen in den Wänden, die dann lebhaftes Interesse wecken und relativ häufig

Abbildung 16:
Modifiziertes hole-board (nach WEISCHER, M.-L. 1976)



zum Hindurchsehen benutzt werden.
Es erwies sich als gleichgültig, ob nach der Untersuchung eines Tieres die Apparatur jedesmal gründlich gereinigt wurde. Lediglich wenn vorher mehrere Weibchen in dem Gerät gewesen waren und anschliessend Männchen in die ungereinigte Apparatur gesetzt wurden, verfolgten diese zunächst die Spuren der Weibchen auf dem Boden des Gerätes, zeigten aber dann bald normales Neugierverhalten und kamen am Ende der Beobachtungszeit von fünf Minuten auf die üblichen Werte für die verschiedenen Parameter.
Wiederholtes Einsetzen derselben Tiere an aufeinanderfolgenden Tagen zeitigte keine signifikanten Unterschiede im Beobachtungsergebnis. Auch die Prüfung derselben Tiere im Abstand von 1-2 Wochen ergab praktisch keinen Unterschied zum Ergebnis der ersten Beobachtung. Ein deutlicher Unterschied zeigte sich zwischen einzeln gehaltenen männlichen Mäusen, sog. Kampfmäusen, und in Gruppen gehaltenen Tieren. Die Tageszeit hatte nicht den erwarteten Einfluss auf die Ergebnisse. Offenbar wird durch das plötzliche Einsetzen des Tieres in die neue Umgebung der Erkundungstrieb auch dann geweckt, wenn das Tier zu der betreffenden Tageszeit eigentlich nicht aktiv ist. Dennoch wird man um möglichst konstante Versuchsbedingungen bemüht sein, und zur Prüfung

neuer Pharmaka die Messungen nur zu bestimmten Tageszeiten durchführen.

Das Hindurchsehen durch die Öffnungen, also die Neugier, das Aufrichten frei an der Wand, ohne hinauszusehen (rearing), und jedes Wechseln von einem zum nächsten Sektor der Grundfläche, das als Mass für die Lokomotorik galt, wurden mittels Digitalzähler registriert.

Im einzelnen untersuchte WEISCHER, M.-L. (1976) mit dieser Apparatur:

Bei den unbehandelten bzw. mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Mäusen waren die für die Neugier ermittelten Zahlenwerte innerhalb der 5-minütigen Beobachtung etwa doppelt so hoch wie die entsprechenden Werte für einfaches Aufrichten. Obgleich dieses Aufrichten ebenfalls der Erkundung der fremden Umgebung dient, unterscheidet es sich offenbar doch in gewisser Weise von der eigentlichen Neugier, denn diese Neugier konnte durch manche Pharmaka signifikant stärker beeinflusst werden als das Rearing, so dass es berechtigt erscheint, diese beiden Verhaltensweisen getrennt nebeneinander zu betrachten und nicht beide als "Exploratory Activity" zusammen auszuwerten. Im Verhalten der beiden Geschlechter wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

2 mg/kg KG Amphetamin i.p. hat wenig Einfluss auf das Verhalten; die Neugier geht leicht zurück, Aufrichten und lokomotorische Aktivität sind etwas gesteigert. 5 mg/kg Beeinflussen das Verhalten der Tiere schon sehr deutlich: Neugier und Aufrichten werden nur noch wenig beobachtet, die lokomotorische Aktivität ist gesteigert. Erneute Prüfung drei Stunden nach der Injektion zeigte keinen Unterschied mehr zwischen mit Amphetamin behandelten und Kontrolltieren.

Durch 25 mg/kg KG Ephedrin i.p. werden Neugier und Aufrichten der Mäuse deutlich reduziert, während die lokomotorische Aktivität kaum beeinflusst wird. Dieser Effekt war nach 50 mg/kg noch deutlicher: die lokomotorische Aktivität einiger Tiere war stark erhöht, andere Tiere waren bereits völlig apathisch.

In der relativ kleinen i.p. Dosis von 50 mg/kg KG bewirkte Coffein bereits eine Abnahme von Neugier, Aufrichten und lokomotorischer Aktivität.

5 mg/kg KG Prazepam oder Diazepam oral führten zu einer leichten, aber noch nicht signifikanten Steigerung der lokomotorischen Aktivität; Neugier und Aufrichten waren nach beiden Substanzen vermindert, wobei das eigentliche Neugierverhalten jeweils stärker beeinflusst war als das Aufrichten. Prazepam, das als Tagessedativum empfohlen wird, hatte einen etwas weniger stark dämpfenden Effekt auf das Neugierverhalten als Diazepam.

Yohimbin reduzierte in einer i.p. Dosis von 5 mg/kg KG nur das Neugierverhalten, während Aufrichten und lokomotorische Aktivität kaum beeinflusst wurden. 10 mg/kg i.p. dämpfte dagegen sowohl die Neugier

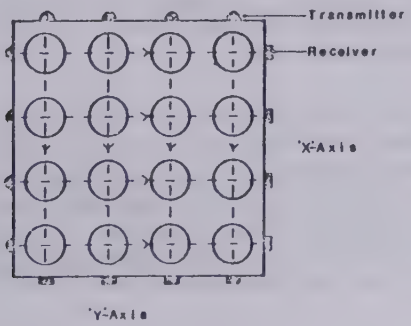
als auch Aufrichten und lokomotorische Aktivität der Mäuse signifikant. Wurden dieselben Tiere 24 Stunden später wieder in das Gerät gesetzt, diesmal ohne Vorbehandlung, zeigten die ehemaligen Kontrolltiere fast das gleiche Verhalten wie am Vortage; die zuvor mit 10 mg/kg Yohimbin behandelten Tiere holen das am Vortage versäumte nach und inspizierten ihre Umgebung ebenfalls sehr gründlich. Ihre lokomotorische Aktivität ist gegenüber der der Kontrollen nicht signifikant erhöht.

50 mg/kg KG Mescalin i.p. hatte noch keinen signifikanten Einfluss auf die lokomotorische Aktivität, setzten aber Neugierverhalten und Aufrichten stark herab. Bei erneuter Beobachtung 5 Stunden nach der Injektion konnte im Verhalten von behandelten und Kontrolltieren kein Unterschied festgestellt werden.

Die mit der hier beschriebenen Versuchsanordnung beobachtete Reduktion des Neugierverhaltens nach Amphetamin, das im Widerspruch zu den Ergebnissen von BOISSIER (1964) steht, kann möglicherweise dadurch erkärt werden, dass in diesem Gerät mehr gezielte Aktivität seitens des Versuchstieres notwendig ist, wenn sie ihre Neugier befriedigen wollen, während die Öffnungen in der horizontalen Lochplatte auch beim flüchtigen Vorbeilaufen noch inspiziert werden können.
Das Rearing, das durch die meisten Pharmaka weniger beeinträchtigt und durch einige sogar leicht gesteigert wird, macht ebenfalls den Eindruck eines relativ flüchtigen und weniger gründlichen Orientierungsverhaltens.

Mit dem von MAKANJUOLA, R.O.A. et al. (1977) beschriebenen automatischen hole-board kann sowohl exploratorisches als auch stereotypes Verhalten von Ratten untersucht werden. Das hole-dipping wird dabei automatisch mit einem Infrarot-Detektor-System erfasst, wie der folgenden Abbildung 17 zu entnehmen ist.

Abbildung 17:
Automatische Lochplatte (nach MAKANJUOLA,R.O.A.et al.1977)



Eine automatische Lochplatte für Mäuse, bei der Neugier und Aktivität getrennt digital angezeigt werden, wird von der Fa. Rhema-Labortechnik
Am Stegskreuz 2
D-6238 Hofheim / Taunus angeboten.

Beispiele für Befunde, die mit Hilfe des hole-board gewonnen wurden, sind im folgenden wiedergegeben.

FILE, S.E. et al. 1972
250-300 g schwere männliche Haubenratten wurden einzeln gehalten und bekamen wenigstens zwei Wochen vor Beginn des Experiments Futter und Wasser ad lib.. Durch Randomisieren wurden sie in 9 Gruppen eingeteilt, die entweder um 10, 14 oder 18 Uhr getestet wurden und zuvor entweder 2, 4 oder 6 Stunden kein Futter erhalten hatten. Zwei unabhängige Beobachter zählten dreimal drei Minuten lang, wie oft die Ratte ihren Kopf bis zu den Augen in eines der 16 Löcher des hole-board steckte.
Unabhängig von der Dauer des vorherigen Futterentzuges war die Exploration um 10 und um 18 Uhr grösser als um 14 Uhr. Mit Zunahme der Dauer des Futterentzuges ergab sich eine signifikante lineare Zunahme der Exploration.

FILE, S.E. et al. 1975
Experiment I:
15-20 g schwere Mäuse (CFW Stamm) und 250-400 g schwere männliche Lister Ratten erhielten Futter und Wasser ad lib.. Das exploratory-Verhalten der Tiere wurde in einem modifizierten hole-board untersucht, wobei sich Ratten- und Mäusebox nur in der Dimension unterschieden. Der Boden hatte 4 Löcher. Es war möglich, unter die Löcher - mit 3 cm Abstand vom Boden - Objekte zu stellen. Im Versuch wurden vier Objekte benutzt, von denen bekannt war, dass sie gleiche Neugier hervorrufen. Die in fünf Gruppen eingeteilten Tiere wurden zweimal im Abstand von 24 Stunden - je 10 Minuten lang und nur tagsüber beobachtet. Die einzelnen Gruppen bekamen in den beiden Versuchsabschnitten unterschiedliche oder keine Objekte unter die Löcher gestellt.
Waren im ersten Versuchsabschnitt Objekte unter den Löchern, so verbrachten Ratten und Mäuse signifikant mehr Zeit damit zu, die Köpfe in die Löcher zu stecken, als wenn keine Objekte darunter standen. Standen keine Objekte unter den Löchern, so richteten sich beide Tierarten öfter auf.

Experiment II:
15-20 g schwere männliche Mäuse und 250-315 g schwere Ratten wurden unter denselben Bedingungen gehalten und getestet wie in Experiment I. Verglichen wurde dieses Verhalten mit dem in einem hole-board mit 16 Löchern, d.h. jedes Tier wurde erst 5 Minuten in dem einen und anschliessend 5 Minuten im anderen hole-board getestet.
Bei den Ratten fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen head-dipping im 4 und im 16 Löcher hole-board, nicht aber für die Mäuse. In der Aktivität (Dauer des Herumlaufens im board ohne die

Zeit für Putzen und Aufrichten) zeigten nur die Mäuse eine signifikante Korrelation in den beiden boards.

Experiment III:
15-30 g schwere männliche Mäuse wurden unter denselben Bedingungen gehalten und getestet wie in Experiment I. 30 Minuten vor dem Test wurden 2 und 5 mg/kg KG Amphetaminsulfat oder 0,4 und 0,8 g /kg reinen Alkohol i.p. injiziert. Amphetamin verminderte und Alkohol steigerte Häufigkeit und Dauer der head-dipps.

III.1.1.4 Berlyne-Box

In der Berlyne-Box, von der mehrere Modifikationen entwikkelt wurden, können gleichzeitig die lokomotorische Aktivität (locomotion) und das exploratorische Verhalten (exploration) von Ratten erfasst werden.
Die Box besteht aus einem Hauptteil, in dem Photozellen die Lokomotorik messen, und einem Alkoven, in dem sich schwarz-weiss gemusterte Stimuluskarten befinden. Als Exploration zählt die Zeit, in der sich die Ratte den Bildern zuwendet (Schauen, Schnuppern, Tasten) (vgl. die Abbildung 18 von LEYLAND, M. et al. 1976).
Es ist wichtig zu beachten, dass bei Wiederholungen die Muster der Stimuluskarten wechseln müssen, da die Ratten über ein besonders gutes Gedächtnis verfügen.

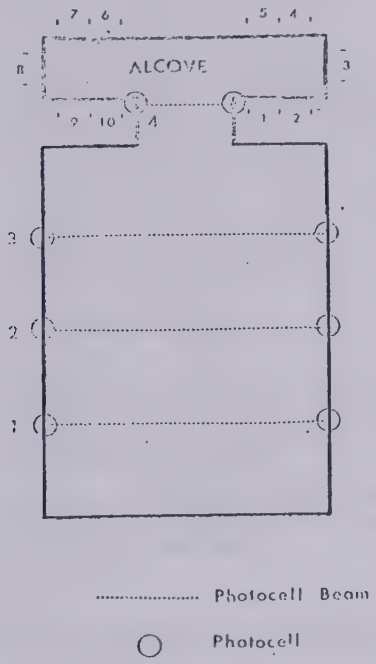
Im folgenden ist ein Beispiel für eine Untersuchung mit dieser Berlyne-Box aufgeführt.

Eine entsprechende Ausführung mit vier Lichtschranken und vier geräuschlosen Zählern wird von der
Fa. Hugo Sachs Elektronik KG
D-7801 March-Hugstetten zum Preis von 4140.-DM vertrieben (Analog-Registrierausgang und Zeitvorwahl auf Wunsch).

LEYLAND, M. et al. 1976
215-235 g schwere männliche Wistar-Ratten bekamen Futter und Wasser ad lib.. Die Tiere wurden willkürlich in drei Gruppen eingeteilt und in einem beleuchteten Raum in den Hauptteil einer Berlyne-Box gesetzt, mit dem Kopf weg vom Alkoven. Täglich (nachmittags) gab es fünf einminütige Testabschnitte, wobei die Gruppen alle 10 Stimuluskarten stets in der gleichen Position (Gruppe 1), nur zwei zufällig ausgewählte Karten (Gruppe 2) oder nur die ungemusterten weissen Karten zu sehen bekamen (Kontrollen).
Die lokomotorische Aktivität war bei Gruppe 2 am höchsten, bei allen drei Gruppen war die lokomotorische Aktivität an den fünf Tagen nicht gleich. Dasselbe galt für die Exploration: Die Kontrollen zeigten die geringste, ob Gruppe 2 oder Gruppe 1 die höchste Exploration zeigte, hing vom Versuchstag ab.

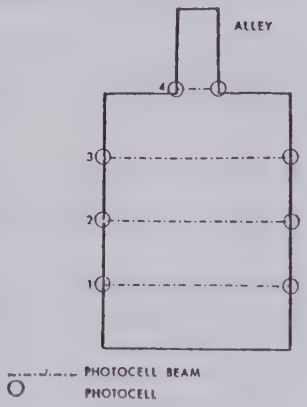
In einem weiteren Experiment erhielten die Tiere der Gruppe 1 am 2. und 5. Tag 30 Minuten vor Testbeginn 1,5 mg/kg KG d-Amphetamin oder Saline i.p. injiziert. Fünf fünfminütige Tests analog obigem Experiment wurden durchgeführt.
An den Tagen, an denen die Ratten Amphetamin bekommen hatten, waren sie aktiver und zeigten eine geringere Exploration verglichen mit den Kontrollen.

Abbildung 18:
Grundriss einer Berlyne-Box. Die Zahlen um den Alkoven kennzeichnen die möglichen Plätze für Stimuluskarten.
(nach LEYLAND, M. et al. 1976)



Eine modifizierte Berlyne-Box beschrieben ROBBINS, T. et al. (1973). Die Box besteht aus einem Hauptteil mit drei Photozellen,die die lokomotorische Aktivität registrieren (Photozellen 1 bis 3 in der folgenden Abbildung 19 von ROBBINS, T. et al. 1973). An einer Wand der Box schliesst sich ein schmaler Gang an, an dessen Anfang sich ebenfalls eine Photozelle befindet (Nr. 4 in der Abb.). In den Gang wurden fünf verschiedene Objekte gestellt, von denen bekannt war, dass sie gleiches exploratorisches Verhalten hervorrufen.

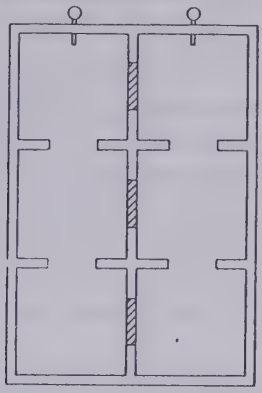
Abbildung 19:
Modifizierte Berlyne-Box (nach ROBBINS,T.et al. 1973)



Eine weitere Anordnung nur zur Ermittlung des exploratorischen Verhaltens ist von HUGHES, R.N. (1965) beschrieben worden. Die folgende Abbildung 20 zeigt die Anordnung:

Die Testbox ist in 6 Einheiten unterteilt, die durch Zwischenwände in zwei à drei aufgeteilt werden kann, und an deren Enden Wasserflaschen angebracht waren.

Abbildung 20:
Box zur Bestimmung der Exploration (nach HUGHES,R.N.1965)



In der Studie von HUGHES, R.N. (1965) wurden ca. 150 Tage alte naive Wistar-Ratten 3 Tage vor dem Test auf Reduktionsdiät mit rund vier Pellets pro Tag gesetzt, die Kontrollen bekamen Futter ad lib.. Die Ratten hatten freie Wahl zwischen neuen und bekannten Einheiten.
Die Tiere beider Gruppen bevorzugten die neuen Einheiten. Verglichen mit den Kontrollen betraten die mangelernährten Ratten öfter eine Einheit, zeigten also grössere Exploration.

Im Handel sind keine entsprechenden Testeinrichtungen erhältlich.

III.1.2 Messung von Lokomotorik und Exploration

In der Literatur sind zahllose Testeinrichtungen zur Erfassung von Lokomotorik und Exploration beschrieben worden. Eine optimale Anordnung, die allen Bedürfnissen des Experimentators entspricht, existiert aber bisher noch nicht.

Die Schwierigkeit des Messproblems besteht darin, dass man Bewegungen des Versuchstieres in horizontaler Richtung möglichst exakt erfassen möchte (= locomotion, vgl. III.1.1, S. 223). Dabei soll das Versuchstier unbeeinflusst in seiner Umgebung sein. Sniffing, rearing, scanning, grooming, scratching, gnawing, digging, eating und drinking, d.h. Bewegungen in vertikaler und horizontaler Richtung ohne Fortbewegung, sollen nicht erfasst werden, und wenn, dann getrennt.

Sehr sensitiv ausgelegte Testeinrichtungen ergeben bezüglich locomotion im allgemeinen zu hohe Aktivitäten, da die anderen Verhaltensformen und äussere Stimuli zum Teil mit eingehen. Das umgekehrte gilt für robustere Einrichtungen (bezüglich der Fehlerquellen vgl. auch WITT, P.N. 1956; PETRY, H. 197o; ROBBINS, T.W. 1977).

Die in der Literatur beschriebenen Einrichtungen lassen sich aufgrund ihres Messprinzips in die folgenden Gruppen einteilen, die der folgenden Tabelle 30 zu entnehmen sind (MÖSCHEN, J. 1978; REITER, L.W. et al. 1979; CZEKAJEWSKI, J. 198o):

Tabelle 30:
Animal activity monitor techniques
(nach REITER,L.W.et al. 1979; CZEKAJEWSKI,J. 1980)

A. Photocell measurements
B. Mechanical measurements
   1. Stabilimeter[1)]
      a) Jiggle cage
      b) Tilt cage
      c) Force platform[2)]
   2. Wheels
C. Field detectors
   1. Ultrasonic
   2. Capacitance of a resonant circuit
D. Touch plates (proximity counter).

1)
Stabilimeter: Movements of the animal cause the chamber to be displaced from its resting positon. Displacement may be in either the horizontal or vertical plane (REITER, L.W. et al. 1979)

2)
Force platform: Ambulatory movements cause very small displacements of the floor of the chamber (REITER, L.W. et al. 1979)

III.1.2.1 Zitter- und Kipp-Käfige

Zitterkäfig (jiggle cage)

Dem Nachweis von Vibrationen und Beschleunigungseffekten dienen auf elastischer Unterlage ruhende bzw. frei aufgehängte Käfige, deren Schwingungen über

- Hebelsystem (CHO, M.H. 1961)
- pneumatisches System (SMITH, K.U. 194o; IVERSEN, O.H. et al. 1967; IVERSEN, J.I. 1973; PRAML, G.J. et al. 1978)
- piezoelektrisches System (DAVIS, S.D. 197o)
- modifizierten Tonabnehmer (THIEL , V. et al. 1972)
- elektrodynamisches System (VATTER, O. 1965)
- modifizierten Lautsprecher (SCHULER, E. 196o; ZEIER, H. et al. 1968)
- photoelektrischen Wandler (EGG, D. et al. 1972)
- Dehnungsmeßstreifen (ANGEL, A. 197o; BEAUCHAMP, J.et al. 1972; LEIBRECHT, B.C. 1974)

direkt als Messkurve bzw. der Schwingungsintensität proportionale Spannungen registriert werden (MÖSCHEN, J. 1978).

Durch Einbringen von elektronischen Bauteilen an Stelle rein mechanischer lassen sich die Messanordnungen vielfach modifizieren; dies ändert jedoch prinzipiell am Mess-System nichts.
Eine Trennung in locomotion und exploration ist nicht möglich (vgl. auch SILVERMAN, P. 1978).
Weiterhin bestehen Bedenken, inwieweit die Locomotion selbst echt erfasst wird, da der durch das Tier zurückgelegte Weg im Kasten bei gleichen Registrierausschlägen ganz verschieden sein kann (WITT, P.N. 1956).

Einige schematische Darstellungen des Messprinzips sind im folgenden wiedergegeben (Abb. 21 bis 23).

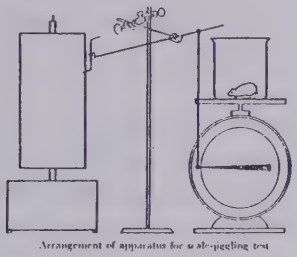
Im Handel wird eine jiggle platform von der Firma

TECH SERV INTERNATIONAL, INC.
5301 Holland Drive
Beltsville, Maryland 20705 USA

zum Preis von rund 250 US-Dollar

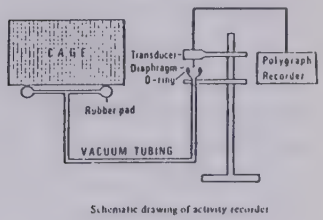
angeboten.

Abbildung 21:
Zitterkäfig
(nach CHO, M.H. 1961)



Arrangement of apparatus for wide-jiggling test

Abbildung 22:
Zitterkäfig
(nach IVERSEN, J.I. 1973)



Schematic drawing of activity recorder

Abbildung 23:
Zitterkäfig
(nach THIEL, V. et al. 1972)

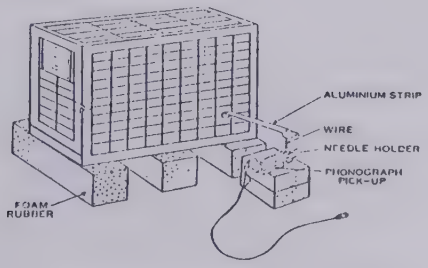


Diagram of phonograph pick-up and method of connecting to the animal's cage

Im folgenden ist ein Beispiel für eine Untersuchung mit dem Zitterkäfig wiedergegeben.

SCHMIDT, L. 1956
1oo bis 12o g schwere Ratten erhielten einmal per Schlundsonde 5o mg/kg KG 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin (PIO) in wässriger Aufschlämmung und wurden anschliessend in einen Zitterkäfig gesetzt.
Die Tiere zeigten eine tagelang anhaltende, starke motorische Erregung. Als Effektivdosis für Ratten wurde schliesslich 5 mg/kg PIO ermittelt, d.h. nach dieser Dosis trat die Wirkung nach 45 bis 6o Minuten ein und hielt 4 bis 5 Stunden an.

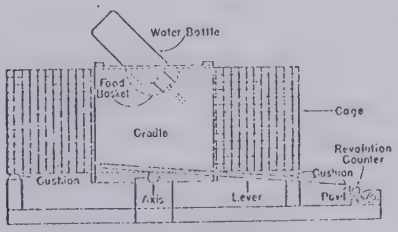
Kippkäfig (tilt cage)

Das Messprinzip besteht, wie der Name besagt, darin, dass der Käfig, in dem das Tier sitzt, instabil auf seiner Unterlage angebracht ist und nach Fortbewegung des Tieres "kippen" kann, wenn der Schwerpunkt entsprechend verlagert wird. Auf Gleichgewichtsverlagerungen beim Laufen der Tiere im Käfig reagieren die Kippkäfige mit Wippbewegungen des ganzen Gehäuses (BOUSFIELD, W.A. et al. 1943; EAYRS, J.T. 1951 und 1954; STRONG, P.N. 1957; MURHREE, O.D. et al. 1974) oder nur das Käfigbodens (KISSEL, J.W. 1963; OHASI,M. et al. 1974).

Vorteil dieses Messprinzips ist, dass die exploration fast nicht miterfasst wird. Augenfälliger Nachteil ist, dass die Lokomotorik nur unvollständig registriert werden kann,weil der Käfig nicht bei jeder Fortbewegung "kippt".

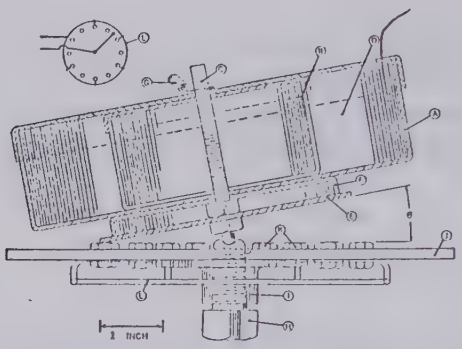
Das ursprüngliche Messprinzip des Kippkäfiges ist weitgehend verlassen worden (vgl. nachfolgende Abb.24 u.25 von BOUSFIELD, W.A. et al. 1943; KISSEL, J.W. 1963); an Stelle der Kippvorrichtung werden heute fast ausschliesslich Lichtschranken verwendet.

Abbildung 24:
Kippkäfig (nach BOUSFIELD, W.A. et al. 1943)



A tilting activity cage.

Abbildung 25:
Kippkäfig (nach KISSEL, J.W. 1963)



Construction of the nutating annular cage. Two plastic containers *A* and *B* are concentrically positioned around the central brass shaft *C*, providing an annular passageway *D*. This assembly is supported above a copper disk *E* by a plastic container lid *F*. A solder lug *G* provides a removable closure latch. The central shaft pivots in an indentation in the end of 9/16 inch machine bolt *H*, which is supported by a threaded Castaloy flexaframe foot *I* fastened to a ¼-inch-thick Masonite panel *J*. The bolt *H* provides for setting the angle *θ*, usually 2.0° to 2.5° (exaggerated in the drawing for clarity). Placed in a circle about the pivot are 24 3/16 inch brass machine bolts *K*, the heads of which support the edge of the disk. Alternating bolts are connected electrically by a wire *L*. The inset illustrates the manner in which the unit acts as a rotary switch.

III. 1.2.2 Laufrad (wheel)

Bei Verwendung von Laufrädern erfolgt die Umsetzung einer linearen Bewegung in eine Drehbewegung. Der Vorteil der Messeinrichtung besteht darin, dass Laufleistungen direkt als Umdrehungen/Zeiteinheit bzw. zurückgelegte Wegstrecke gemessen werden können. Exploration wird nicht mitgemessen. Fraglich ist jedoch, ob die Lokomotorik repräsentativ ist: Nach GÄRTNER (1976 zit. in MÖSCHEN, J. 1978) ist die Bewegung im Laufrad nicht artgemäss und hat grosse Ähnlichkeit mit einer Bewegungsstereotypie.
SILVERMAN, P. (1978) erwähnt, dass manche Tiere in einer Nacht 15 oder ausnahmsweise sogar 3o km laufen, einige nur ein paar hundert Meter. Die Laufradaktivität des einzelnen Tieres ist aber bemerkenswert konstant.

Bei Kombination eines Laufrades mit einem living cage hat das Tier die Wahl zwischen Laufen im Rad und "Erholung" im home cage. Dies ist gleichzeitig die Schwachstelle der Kombination, denn es ist unwahrscheinlich, dass das Versuchstier seine gesamte locomotion bzw. einen gleichbleibenden Anteil im Laufrad entfaltet.
Das Prinzip der Messeinrichtung ist in der folgenden Abbildung 26 wiedergegeben (SILVERMAN, P. 1978).

Im Handel sind folgende Messeinrichtungen erhältlich:

Activity wheel mit living cage der Firma

LAFAYETTE INSTRUMENT COMPANY
P.O.Box 5729 North 9th St.and Sagamore PKWY
Lafayette, Indiana 479o3, USA

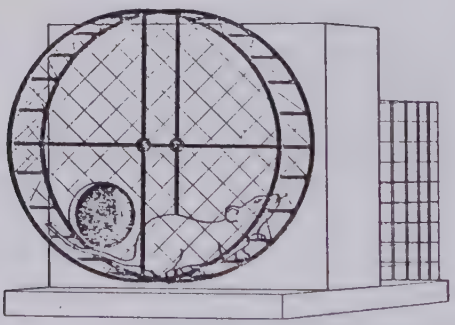
Bezug über die Firma ALBRECHT INSTRUMENTE GmbH & Co.
Augustenstrasse 79
D-8000 München 2

zum Preis von ca. DM 400,--.

Laufrad-Anlagen zur Messung der Spontanaktivität von Mäusen, einschliesslich Zählereinheiten, aber ohne living cage der Firma

RHEMA-LABORTECHNIK
Am Stegskreuz 2
D-6238 Hofheim/Taunus.

Abbildung 26:
Laufrad mit living cage
(nach KREEZER 1949 in SILVERMAN, P. 1978)



Activity wheel with access from living cage (after Kreezer, 1949).

Im folgenden ist ein Beispiel für eine Untersuchung mit einem Laufrad wiedergegeben.

EDGERTON, V.R. et al. 1972
16 18 Tage alte Sprague-Dawley-Ratten erhielten per Zufall Fe-Mangelfutter (3,76 ppm Fe) ad lib. oder dasselbe Futter mit zusätzlich 239 ppm Fe. Alle Tiere bekamen demineralisiertes Wasser mit 0,1o5 ppb Fe. Nach 7 Wochen Fe-Mangelfutter erhielten die Mangel-Tiere 2 Wochen lang Kontrollfutter. Die Tiere wurden in Käfigen mit angrenzendem Laufrad gehalten. Täglich wurden morgens und abends die Laufradumdrehungen bestimmt.
Die Fe-Mangel-Tiere hatten ab der 3. Woche niedrigeres Körpergewicht als die Kontrollen.
Die Fe-Mangel-Tiere zeigten nachts eine geringere Laufradaktivität als die Kontrollen. Während der 5. und 6. Woche war ihre Aktivität im Laufrad zwischen 8 Uhr morgens und 18 Uhr höher als bei den Kontrollen. Nach 2 Wochen Kontrollfutter bzw. bei wieder gleichen Hb-Spiegeln, zeigten alle Tiere keinen Unterschied in ihrer Laufradaktivität.

Mit Hilfe eines langsam rotierenden Holz- oder Glasstabes (rotarod bzw. rota-rod treadmill) wird die Agilität der Versuchstiere abgeschätzt. Bestimmt wird die Zeit, während der sich das Tier auf der Zylinderoberfläche halten kann.
Bei Untersuchungen über die Beeinflussung der Lokomotorik werden entsprechende Experimente häufig zusätzlich durchgeführt (WITT,P.N. 1956; SILVERMAN, P. 1978).

Die folgende Abbildung von 27 SILVERMAN, P. (1978) zeigt ein derartiges rota-rod.

Folgende Untersuchungseinrichtungen sind im Handel erhältlich:
Treadmill for mice der Firma

STOELTING COMPANY
135o S. Kostner Ave.
Chicago, 111.6o623, USA

bzw. der Firma

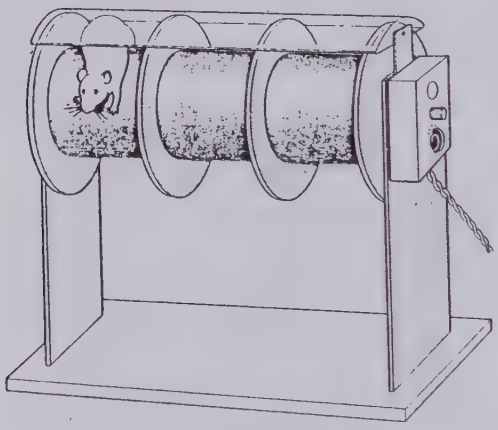
ALBRECHT INSTRUMENTE GmbH. & Co.
Augustenstrasse 79
D-8ooo München 2

Gerät zur Messung der Zwangsaktivitäten an Mäusen und Ratten, Drehstabprinzip, der Firma

RHEMA-LABORTECHNIK
Am Stegskreuz 2
D-6238 Hofheim/Taunus.

Rota-rod tread mill for mice and rats der Firma
COLUMBUS INSTRUMENTS INTERNATIONAL CO.
P.O.Box 44o49, Columbus, Ohio 432o4, USA
zum Preis von ca. 235o US-Dollar für Ratten
und 164o US-Dollar für Mäuse

Abbildung 27:
Rotarod (nach SILVERMAN, P. 1978)



A conventional Rotarod.

III. 1.2.3 Lichtschrankensysteme

MÖSCHEN, J. (1978) zitiert, dass das Grundmodell im Jahre 1946 von SIEGEL beschrieben worden ist: Das Versuchstier wird in eine rechteckige Kammer eingebracht, die durch einen Lichtstrahl in zwei Hälften geteilt wird. Die Anzahl der Lichtschrankenunterbrechungen durch das Tier dient als Mass für die "Bewegungsaktivität".

Alle Weiterentwicklungen und Modifikationen (vgl. z.B. DEWS (1953 zit. in MÖSCHEN, J. 1978); BROWN, R.H.J. (1959 zit. in MÖSCHEN, J. 1978); FRIEBEL, H. et al. 1959; BROWN, R.H.J. et al. 1961; UEKI, S. et al. 1967; TERZIN, A.L.1968; KRŠIAK, M. et al. 197o; MOROSS, G.G. et al. 1976; WENGER,G.R. et al. 1976; LJUNGBERG, T. et al.1977 u.1978; DEWS, P.B. 1978) zielen darauf ab, zwischen locomotion und exploration sauber zu differenzieren. Eine Lichtschranke kann nämlich sowohl bei Fortbewegung (locomotion) als auch z.B. beim Aufrichten ohne Fortbewegung unterbrochen werden, und dies mehrmals hintereinander. Entsprechend über einen gewissen Zeitraum aufaddierte Signale sind also nur unter grösstem Vorbehalt zu interpretieren.

Die Entwicklung der letzten Jahre geht dahin, neben der Verwendung unterschiedlichster Lichtquellen (heute überwiegend Infrarotlicht) die entsprechenden Signale so über elektronische Auswerteanlagen weiterzuverarbeiten, dass rasches wiederholtes Unterbrechen derselben Lichtschranke als Exploration ausgegeben wird. Das Durchbrechen nacheinander in horizontaler Richtung angeordneter Lichtschranken dient als Mass für locomotion. Die Empfindlichkeit des jeweiligen Systems wird durch die pro Flächeneinheit (in horizontaler und vertikaler Richtung) eingesetzten Lichtschranken bestimmt.

Im Handel sind Testeinrichtungen u.a. folgender Firmen erhältlich, wobei die COLUMBUS INSTRUMENTS wahrscheinlich die grösste Auswahl an Modellen anbietet.

Modell "MAGNUS" (1oo cm x 1oo cm; 2 x 12 Lichtschranken Infrarot) der Firma
COLUMBUS INSTRUMENTS INTERNAT.Co.
P.O.Box 44o49
Columbus, Ohio, 432o4 USA

COLUMBUS-OPTO-VARIMEX-2 (vgl. Abb. 28)(2x 12 Lichtschranken)
Grundgerät 17.67o DM (erweiterbar)
Vertrieb durch Firma
H.Sachs Elektronik KG
D-78o1 March-Hugstetten

PHOTO ACTIVITY CAGE der Firma
Tech Serv Internat., Inc.
53o1 Holland Drive
Beltsville, Maryland 2o7o5 USA
zum Preis von ca. 2.000 US-Dollar

ELECTRONIC MOTILITY METER
zum Preis von ca. 12.5oo Sw.Kr.

und

VERTICAL MOVEMENT DETECTOR 5 Fc
(vgl. Abb. 29)der Firma
Motron-products
Balt.v.Plantensg. 7
11242 Stockholm Sweden

ACTIVITY METER Mod. 190 der Firma
IITC, Inc.
1o1 Landing Road
Carding, N.J. o785o, USA
zum Preis von ca. 3.000 US-Dollar

Abbildung 28:
COLUMBUS-OPTO-VARIMEX-2
(nach Firmenprospekt)

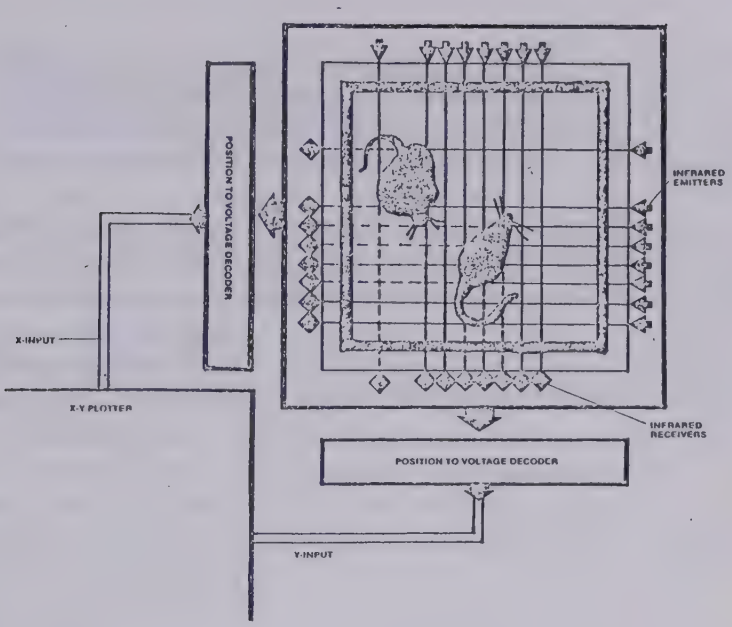
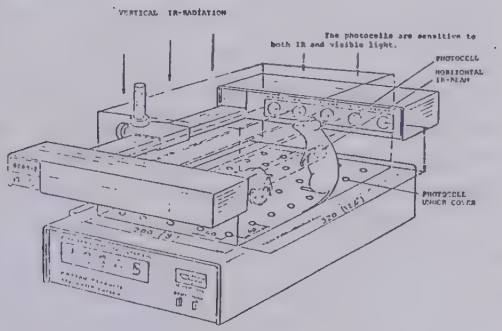


Abbildung 29:
VERTICAL MOVEMENT DETECTOR 5Fc
(nach Firmenprospekt)



Im folgenden ist ein Beispiel für eine Untersuchung mit einem Lichtschrankensystem wiedergegeben:

KRŠIAK, M. et al. 1968
4o weibliche, ungefähr 12o Tage alte Hauben-Ratten erhielten Saline mit 0; 0,25; 0,5; 1 oder 2 mg/kg KG Dexamphetamin-Sulfat s.c. injiziert. 35 Minuten nach der Applikation wurde 1o Minuten lang das Verhalten der Tiere in einem Aktivitätskäfig mit zwei Lichtschranken untersucht. Nach Dexamphetamin war die Aktivität der Tiere im Photozell-Käfig erhöht.

In einem weiteren Versuch bekamen 64 weibliche ungefähr 12o Tage alte Hauben-Ratten Saline mit 0; 3,75; 7,5; 15 oder 3o mg/kg KG Amylobarbiton. 35 Minuten nach der Applikation wurde 1o Minuten lang die Aktivität der Tiere in einem Aktivitätskäfig mit zwei Lichtschranken bestimmt.
Es ergab sich eine umgekehrte U-Kurve als Dosis-Wirkungskurve, d.h. nach geringen Amylobarbiton-Dosen war die Aktivität höher als bei den Kontrollen, nach der höchsten Dosis niedriger als bei den Kontrollen.

III.1.2.4 Field Detectors

Das Messprinzip bei Verwendung von field detectors besteht darin, dass das Versuchstier durch sein Umherziehen im Testkäfig das vorher angelegte Feld stört. Diese Änderungen sind proportional der Motilität. Es wurden sowohl Ultraschall als auch kapazitive Felder und Radar angewandt und sie haben den Vorteil, stationär zu sein und deshalb keine feed_back-Stimulation der Aktivität hervorzurufen.
Eine Unterscheidung in locomotion und exploration ist praktisch nicht möglich.
Weiter ist zu beachten, dass die bisher verwendeten Einrichtungen keine homogenen Felder liefern, also dass die Grösse des Messwertes bei gleicher Bewegung des Versuchstieres davon abhängen kann, an welchem Orte der Apparatur sich das Tier gerade befindet. Es ist somit nicht möglich, durch entsprechende Integration quantitative Angaben über die Gesamtmotilität zu machen.

Kapazitive und induktive Bewegungsaufnehmer

Ist die Induktivität bzw. Kapazität Teil eines Schwingkreises, so führen Massebewegungen im sensitiven Bereich von Spule oder Kondensator (Bewegungssensoren) zu einer Verstimmung (Frequenzänderung) des Kreises. Ein nachgeschalteter Frequenz-Spannungsumsetzer liefert eine der Frequenzänderung proportionale Ausgangsspannung. Form und Anordnung der Sensoren sind variabel und können den Raumverhältnissen angepasst werden (COBBIN, L.B.et al. 1955; SCHULER, E. 196o) KAVANAU, J. 1961; LÖFQUIST, J. et al. 1965; CHAMBERS, P.L.et al. 1966; SHILLITO, E.E. 1966; OTTO, F.J. et al. 1967; LÁT, J. et al. 1969; ÖGREN, S.O. 197o; SMIT, H. v.Z. 1974; RUMLER, W. et al. 1976; SILVERMAN, P. 1978; REITER, W. et al. 1979)

Einen interessanten Vorschlag macht VAN TOLLER, C. (1968): Durch Kopplung des Futter- und Wasserbehälters an den kapazitiven Sensor können gleichzeitig mit der Bewegung auch Kontakte des Tieres mit den Behältern, also Perioden von Futter- und Wasseraufnahme registriert werden.

Die von der Firma FARAD gebauten "AC⌣TIVITY-METER" verwenden mehrere unter der den Käfig tragenden Sensorplatte angeordnete Induktionsspulen. Bei diesem System besteht die Möglichkeit, im "Selektivbetrieb" die Aktivität eines einzelnen Tieres innerhalb einer Gruppe zu messen: Das mit einem Platinring subkutan oder intraperitoneal versehene Tier verursacht bei Bewegung im Spulenbereich grössere Induktionsveränderungen als die anderen Gruppenmitglieder und kann auf Grund der daraus resultierenden höheren Spannungsänderungen identifiziert werden (MÖSCHEN, J. 1978).

Induktionsverfahren

PETRY, H. (197o) beschreibt eine Messeinrichtung, bei der das Versuchstier einen kleinen Stabmagneten in der Nackengegend trägt und durch seine Bewegung in einer den Käfig umgebenden Induktionsspule einen Spannungsstoss induziert, dessen Höhe von der Grösse und Intensität der Bewegung abhängig ist.
Erste vergleichende Beobachtungen des Autors bestätigen eine enge positive Korrelation zwischen Amplitudenhöhe des induzierten Spannungsstosses und dem korrespondierenden Sauerstoffverbrauch des Tieres (mittels Respirationsapparatur bestimmt), was auf eine weitgehend quantitative Erfassung der Bewegungsvorgänge mit dieser Messmethode hindeutet (vgl.auch MÖSCHEN, J. 1978).

Ultraschallverfahren

Ultraschall kann ähnlich wie Lichtstrahlung gebündelt und als "Schranke" eingesetzt werden (PEACOCK,L.J.et al.1966;Van IJSSELDIJK,F.et al.1971).Der Ultraschallstrahl ist bei diesem Verfahren Teil des Rückkopplungszweiges eines Oszillators. Eine Unterbrechung der Schranke dämpft die Schwingung des Oszillators, und über ein Relais wird ein Zählwerk betätigt.
Das Mess-System umfasst vier identische Messeinheiten und eine zentrale Kontroll- und Registriereinheit (C.C.R.U.). In einem schallisolierten Käfig befinden sich zwei ultrasonic sound beams mit verschiedenen Frequenzen zwischen 37 und 4o kHz. Eine durch das Versuchstier hervorgerufene Unterbrechung des sound beams stoppt den Oszillator, was über ein Relais einen Impuls ergibt. Ein lichtempfindlicher Detektor in der Kammer registriert die tatsächliche Beleuchtung während der Aktivität des Tieres.
Die C.C.R.U. enthält eine Kontrolleinheit mit "logic functions", einen ten-character line printer und eine indication unit.

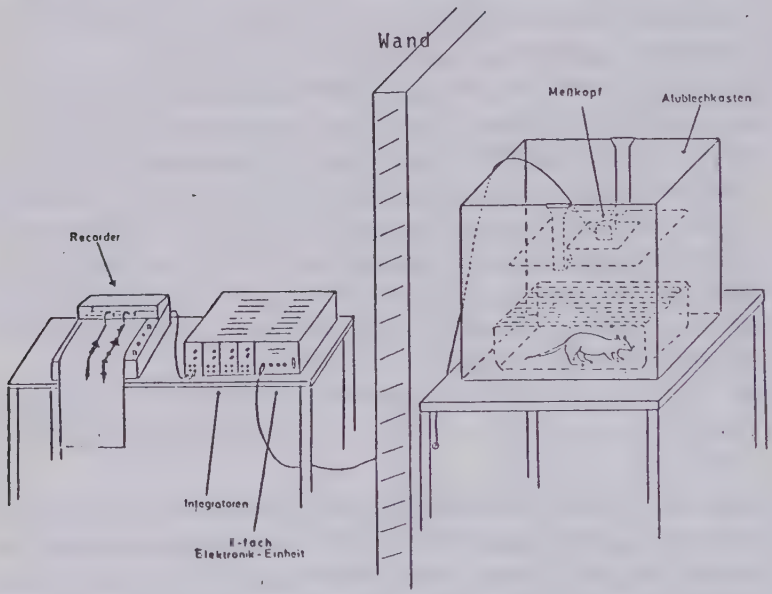
Aber auch mittels ungerichteter Ultraschallwellen lassen sich Bewegungen innerhalb eines geschlossenen Raumes auf Grund geänderter Reflexionsverhältnisse und Laufzeitveränderungen der Schallwellen nachweisen (LORENZETTI,O.J.et al. 197o).

Radar-Prinzip (Aktograph)

Die Messeinrichtung bei Verwendung von Radar besteht aus zwei Teilen, dem "Messkopf" mit Sender/Empfänger und der " Elektronik-Einheit". Das Prinzip der Messung basiert auf vom Messkopf ausgesandten Radarwellen, deren Wellenmuster durch eine Bewegung, z.B. eines Tieres, gestört wird. Diese Änderung wird vom Empfänger im Messkopf registriert und mittels der Elektronik-Einheit auf einem internen Counter

festgehalten (JACOB, R. 1979).
Den Versuchsaufbau für Motilitätsmessung nach dem Radar-Prinzip zeigt die folgende Abb. 30 nach JACOB, R. (1979):

Abbildung 30:
Motilitätsmessung nach dem Radarprinzip
(nach JACOB, R. 1979)



Im folgenden ist ein Kurvenbeispiel für qualitative Motilitätsmessung mit dem Aktographen wiedergegeben (Abbildung 31 nach JACOB, R. 1979).

Abbildung 31:

Beispiele für die qualitative Motilitätsmessung nach dem Radarprinzip.

Obere Kurve: männliche Ratte
Untere Kurve: weibliche Ratte

(nach JACOB, R. 1979)

Eine Auswahl der im Handel erhältlichen Messeinrichtungen ist im folgenden zusammengestellt (Tab. 31):

Messeinrichtung	Hersteller	Messprinzip	ca.-Preis
ANIMEX mehrere Modelle	AB Farad Stockholm Nyborgsgränd 1 12634 Hägersten Sweden Fa.H.Albrecht Augustenstrasse 79 8ooo München 2	kapazitiv/ induktiv	19.ooo bis 36.ooo Sw.
AUTOMEX 1 - 6	Columbus Instruments, Int. Corp. 95o N Hague Avenue Columbus, Ohio 432o4 U.S.A. ASCC Europa Jacobusstr. 1 b 5o6o Bemberg- Spitze	kapazitiv	3 ooo bis 27 ooo DM
Motilitäts- messgerät	Rhema-Labortechnik Am Stegskreuz 2 6238 Hofheim	?	?
Activity Platform	Lafayette Instr. Comp. Sagamore Parkway, N. Lafayette, Indiana 479o2, U.S.A. Fa.Albrecht München	Magnet mit Spule	1 loo DM
Varimex	ASCC Europa	Hochfrequenz induktiv/ kapazitiv	9 ooo bis 17 ooo DM

Tabelle 31 (Fortsetzung)

Messeinrichtung	Hersteller	Messprinzip	ca.Preis
Electronic Activity Meter	Stoelting Comp. 1350 S Kostner Avenue, Chicago Illinois 60623 U.S.A. Fa. H. Albrecht, München	Radiofrequenzen	1.800 bis 3.000 US-Dollar
Aktograph	Life Science Laboratories LTD. Sarum Road, Leagrave Luton, Beds., England Lu 3 2 RA Fa. H. Albrecht München	Radar	5 000 DM

Beispiele für die Messung von Lokomotorik und Exploration unter Verwendung der verschiedensten Messprinzipien sind im folgenden aufgeführt.

GRAHAME-SMITH, D.G. 1971
180 bis 220 g schwere männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 20 mg/kg KG Tranylcypromin i.p. und 30 Minuten später 170 mg/kg KG L-Tryptophan. Eine Stunde danach wurde die Aktivität der Tiere mit dem ANIMEX activity meter bestimmt.
Die Tiere zeigten eine starke Hyperaktivität.

LASSEN, J.B. 1978
80 18 bis 20 g schwere NMRI-Mäuse erhielten 10 bis 20 ml/kg KG physiologische Saline mit 0; 150; 300 oder 600 mg/kg KG DL-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) i.p.. 15 bis 45 Minuten nach der Applikation wurde die Motilität der Tiere mit dem ANIMEX motimeter bestimmt.
5-HTP bewirkte eine dosenabhängige Hyperaktivität. Nach 600 mg/kg 5-HTP war die Hyperaktivität abnorm und das Maximum lag 15 bis 45 Minuten nach der Applikation.

CRUNELLI, V. et al. 1979
180 bis 200 g schwere weibliche Charles-River-Ratten erhielten in 0,5%-iger Carboxymethylzellulose 0 oder 2,5 mg/kg KG Penfluridol p.o.. 18 Stunden später wurden Saline oder 2,5 oder 10 mg/kg KG D-Amphetamin i.p. injiziert.
Nach 2,5 mg/kg D-Amphetamin zeigten die Tiere signifikant höhere Aktivität. 10 mg/kg bewirkten stereotypes Verhalten, d.h. keine Vorwärtsbewegungen, feststehend auf einem Punkt, gnawing, licking und biting. Die mit Penfluridol behandelten Tiere unterschieden sich in ihrer Aktivität nicht von den Kontrollen.

III.1.2.5 Sonstige Apparate zur Erfassung von Lokomotorik und Exploration

Von den zusätzlich in der Literatur beschriebenen Messeinrichtungen seien noch die folgenden Verfahren erwähnt:

Proximity counter

Der Boden besteht aus einzelnen kupferverkleideten Platten, die durch Isoliermaterial voneinander getrennt sind. Bewegt sich das Tier von einer Grundplatte zu einer aktiven Platte, so kommt es zu einer Frequenzänderung des Stromes, die verstärkt, umgewandelt und gezählt wird.
Bei manchen Apparaten wird in der Hauptsache die large-scale ambulatory Aktivität aufgezeichnet; rearing wird nicht aufgezeichnet, es sei denn, das rearing erfolgt gleichzeitig mit dem Überwechseln von einer zur anderen Bodenplatte (REITER, L.W. et al. 1979).

Touch plates

Die Grundkammer besteht aus einem kleinen runden Gang, die an einer zentralen Achse aufgehängt ist. Ein Zähler registriert die Bewegungen der Kammer.
Mit diese Apparatur kann die ambulation erfasst werden, und zwar relativ unbeeinflusst von nichtlokomotorischen Aktivitäten; rearing kann auf keinen Fall erfasst werden. Wegen der komplexen Anordnung und des restriktiven Inneren der Kammer können auch sehr komplexe Wirkungen einer Behandlung erfasst werden (REITER, L.W. et al. 1979).

Widerstandsmessung

Bewegt sich das Versuchstier über elektrisch leitendes, unter Spannung stehendes Material (metallene Bodenroste oder Bodenplatten), so können als Mass seiner Aktivität die durch Körperschluss verursachten Widerstandsänderungen innerhalb des Stromkreises gemessen werden (HUTCHINS, D.A. et al. 1973; GIULIAN, D. et al. 1975). Voraussetzung ist eine Spannungsdifferenz zwischen benachbarten spannungsführenden Teilen. Die bei Schluss des Stromkreises durch den Tierkörper fliessenden Ströme sind gering und liegen unterhalb der Sensibilitätsschwelle (MÖSCHEN, J. 1978).
Das gleiche Prinzip beschreibt SILVERMAN, P. (1978) bei Verwendung eines grid cage.

ALTMANN, G. et al. (1973) misst die Körperoberflächenladung des Versuchstieres. Sie liegt bei der Ratte im Bereich von etwa 24 V/cm^2 und kann in den gebräuchlichen Kunststoffkäfigen durch Ladungstrennung infolge Reibung noch erhöht sein. Mit dieser Methode können selbst kleinste Oberflächenbewegungen (z.B. Atembewegungen) registriert werden.

MILES, G.H. (1962) beschreibt eine Einrichtung, die als Messprinzip die Telemetrie benutzt, während VANUYTVEN, M. et al. (1979) den Doppler-Effekt anwendet.

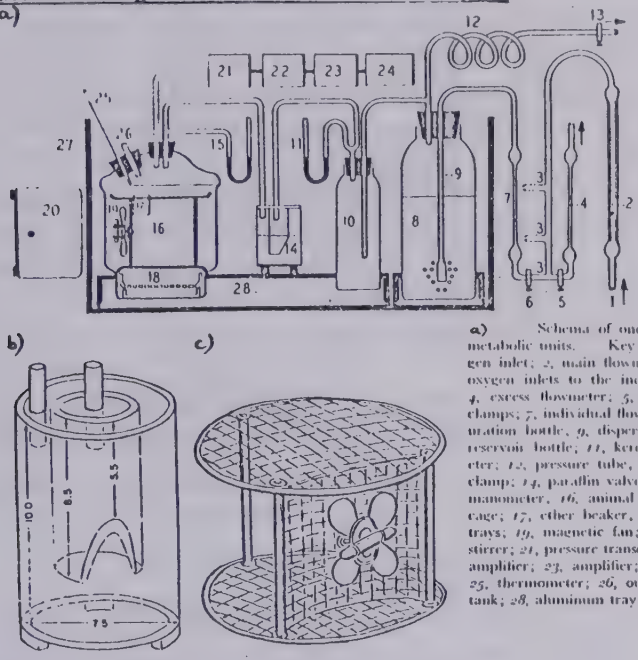
Das von der Firma

VITERRA
8304 Wallis e llen
Schweiz

entwickelte Kinesimeter besteht aus einem elektrodynamischen Reaktionstisch, der aus einer elastisch gelagerten Platte und mechanisch-elektrischen Transducern besteht, welche die Bewegungen der Platte in entsprechende Spannungen umwandelt. Der Messbereich beträgt 10^3-10^6 dyn, der Frequenzbereich 0,5-40 Hz.

Nach BRAMANTE, P.O. (1959, 1961 und 1968) und CHEVALLIER,F. et al.(1974)ist es möglich, über die Menge an ausgeatmetem CO_2, also über den Energieumsatz, Rückschlüsse auf die Aktivität von Tieren zu ziehen (indirekte Kalorimetrie). Ein entsprechender Apparat ist in der folgenden Abb. 32 wiedergegeben (BRAMANTE, P.O. 1959).

Abbildung 32:
Aktivitätsbestimmung mit der indirekten Kalorimetrie (nach BRAMANTE,P.O.1959)



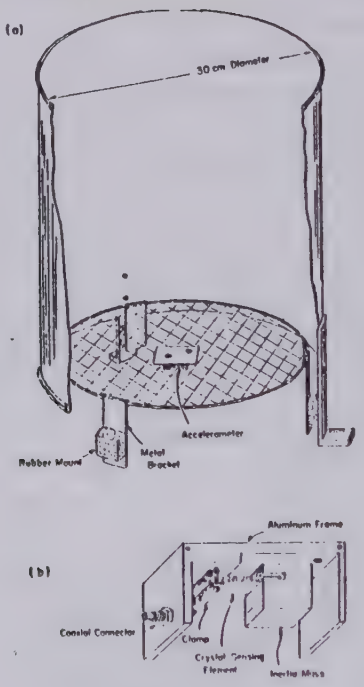
a) Schema of one of the three metabolic units. Key: *1*, main oxygen inlet; *2*, main flowmeter; *3, 3, 3*, oxygen inlets to the individual units; *4*, excess flowmeter; *5*, *6*, adjustable clamps; *7*, individual flowmeter; *8*, saturation bottle; *9*, dispersion tube; *10*, reservoir bottle; *11*, kerosene manometer; *12*, pressure tube; *13*, adjustable clamp; *14*, paraffin valve; *15*, kerosene manometer; *16*, animal chamber and cage; *17*, ether beaker; *18*, soda lime trays; *19*, magnetic fan; *20*, magnetic stirrer; *21*, pressure transducer; *22*, preamplifier; *23*, amplifier; *24*, recorder, *25*, thermometer; *26*, outlet; *27*, bath tank; *28*, aluminum tray.

b) Detail of plastic valve (*14* of fig. a). Measurements are in centimeters.

c) Detail of cage and fan (*16* and *19* of fig. a).

Da in der von der FDA geplanten Studie (vgl. Seite 307) auch Beschleunigungseffekte erfasst werden, soll das Prinzip eines entsprechenden Beschleunigungsaufnehmers in der folgenden Abbildung 33 wiedergegeben sein (nach MUNDL,W.J. 1966).

Abbildung 33:
Beschleunigungsaufnehmer
(nach MUNDL, W.J. 1966)



(a) Construction of the test enclosure—the outer dia. of the floor is 28 cm which leaves 1 cm clearance between the floor and the wall.
(b) Accelerometer assembly -the crystal element was obtained from a phonograph cartridge.

Ein "responder" startle reflex monitoring system wird von der Firma Fa. COLUMBUS INSTRUMENTS angeboten.

Ergänzend sei erwähnt, dass einige Messprinzipien kombiniert werden können, z.B. Lichtschrankensystem mit Laufrad (CORNISH, E. et al. 1965); Motilität (über Induktion) und EEG (PICKENHAIN, L. et al. 1969); Laufrad und Skinner Box (HINSON, J.M.et al.1978).

III.1.3 Messung des Lernverhaltens

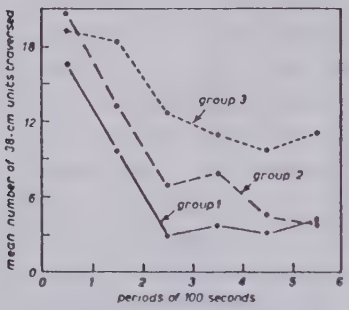
III.1.3.1 Maze

Das Prinzip der Prüfung des Lernverhaltens im Labyrinth (maze) besteht darin, dass das Versuchstier es lernt, seinen Weg von der Starting box bis zum Zielort (goal box) unter Umgehung verschiedener Hindernisse möglichst schnell zu finden. Der Boden des maze kann entweder kompakt sein oder aus Gitterstreben bestehen, deren Belastung durch das Versuchstier registriert werden kann (KUCZENSKI, R. et al. 1977).
Die Motivation besteht in einer Belohnung durch Futter am Zielort. Barrieren können mechanisch, elektrisch oder in Form verschieden temperiertem Wasser sein.
Beim water-maze besteht die Aufgabe darin, auf die "rettende" trockene Plattform zu gelangen (vgl. auch BARNES, R.H. et al. 1966).
BÄTTIG, K. (1970) kombiniert die 12 Probleme des Hebb-Williams Testes im maze mit der Schwimmgeschwindigkeit der Tiere.

Die Systeme können weitgehend automatisiert werden, z.B. über den Einbau von Lichtschranken.

Im einfachen T-Labyrinth oder Y-Labyrinth werden nach ANGERMEIER, W.F. (1976) dem Versuchstier zwei Wahlmöglichkeiten angeboten, von denen eine verstärkt wird und die andere nicht (simple discrimination).
In der Abb. 34 von MONTGOMERY (1951 in BARNETT, S.A. 1975) ist der Einfluss der Kompliziertheit verschiedener Irrgärten (I-, L- oder T-maze) auf das Explorationsverhalten der Ratten wiedergegeben.

Abbildung 34:
Explorationsverhalten von Ratten in Abhängigkeit von der Kompliziertheit der Irrgärten
(nach MONTGOMERY 1951 in BARNETT, S.A. 1975)



Effect of complexity on exploratory behavior. Rats were put in an I-maze (group 1), a L-maze (group 2) or a T-maze (group 3): the more complex the maze, the greater the amount of movement. (After Montgomery 1951)

Eine Positionswahl (position discrimination) liegt vor, wenn nur das Eindringen des Versuchstieres in den linken Teil des T-Labyrinths oder des Y-Labyrinths verstärkt wird (ANGERMEIER,W.F. 1976).
Streicht man z.B. einen Arm des T- oder Y-Labyrinths schwarz und den anderen weiss, so kann die visuelle Diskrimination untersucht werden.

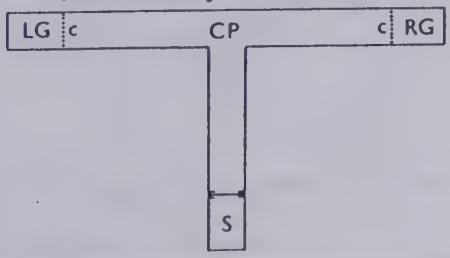
Bei der einfachen Wahlaufgabe werden fünf verschiedene Daten gesammelt:

1) die Latenz, also die Zeitdauer der einzelnen Versuchsabschnitte,
2) die Anzahl der Versuchsabschnitte (trials), die notwendig ist, um die Aufgabe zu erlernen,
3) der Prozentsatz der richtigen Diskriminationennach einer vorher bestimmten Anzahl von trials
4) Anzahl der gemachten Fehler
5) Zahl der korrekten Wirkreaktionen nach einer gewissen Anzahl von Versuchsabschnitten.

Nachteil der einfachen T- und Y-Labyrinthe ist, dass das Versuchstier nach jedem Versuchsabschnitt in die Ausgangsstellung zurückgebracht werden muss.

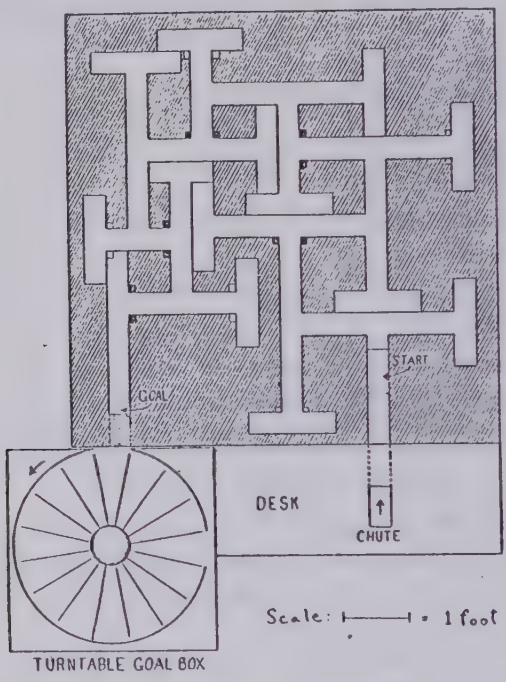
Im folgenden sind Beispiele für die verschiedenen maze wiedergegeben (Abbildungen 35 bis 37).

Abbildung 35;
T-maze (nach BUREŠ, J. et al. 1976)



Floor plan of a T-maze. S, start; LG and RG, left and right goals; CP, choice point, c, curtain.

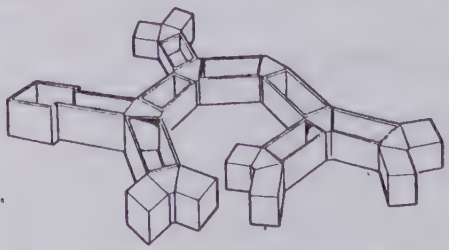
Abbildung 36:
Modifizierter Stone multiple-T maze (nach MARX,M.H.1948)



FLOOR PLAN OF THE MAZE

The maze was a modified Stone multiple-T pattern, filled with water to a depth of eight inches. The locations of the five metal non-retrace drop doors are shown by black squares; dummy doors are indicated by white squares.

Abbildung 37:
Multiple-Y maze (nach WARDEN et al.1927 in SILVERMAN,P.1978)



Components for a multiple-Y maze (after Warden and Warner, 1927).

Bezüglich weiterer Modifikationen wird auf die sehr umfangreiche relevante Literatur verwiesen(BREEN, R.A. et al. 1961; MANNING, A. 1967; CRABBE, J.C. et al. 1973; RADCLIFFE, G.J. et al. 1974; BARNETT, S.A. 1975; ZIEGLER, W. 1977).

Water maze: ROSVOLD, H.E. et al. 1954; WALLER, M.B. et al. 196o; BÄTTIG, K. 1969; TESH, J.M. 1977; HUMMLER, H. 1978; SILVERMAN, P. 1978.

closed-field-maze: (Jede Endbox dient sowohl als Start- als auch als Zielbox, und das Tier läuft in entgegengesetzten Richtungen in abwechselnden trials) ROSVOLD, H.E.et al.1954; MANNING, A. 1967; DAVENPORT, J.W.et al. 197O;

T-maze: MARX, M.H. 1948; MYER, J.S. et al.1965; SPENCE, K.W.1966; LÁT, J. et al. 1969; VAN DER POEL,A.M. 1972; BUREŠ, J. et al. 1976.

Y-maze: OGILVIE, D.M. 1977; HUMMLER, H. 1978; SILVERMAN, P. 1978

Im Handel sind u.a. die folgenden "maze" zu erhalten:

T-maze der Firma

TECH SERV INTERNATIONAL,INC.
53o1 Holland Drive
Beltsville, Maryland 2o7o5 USA

zum Preis von ca. 343 US-Dollar.

Y-maze zum Preis von rund 3.36o DM und

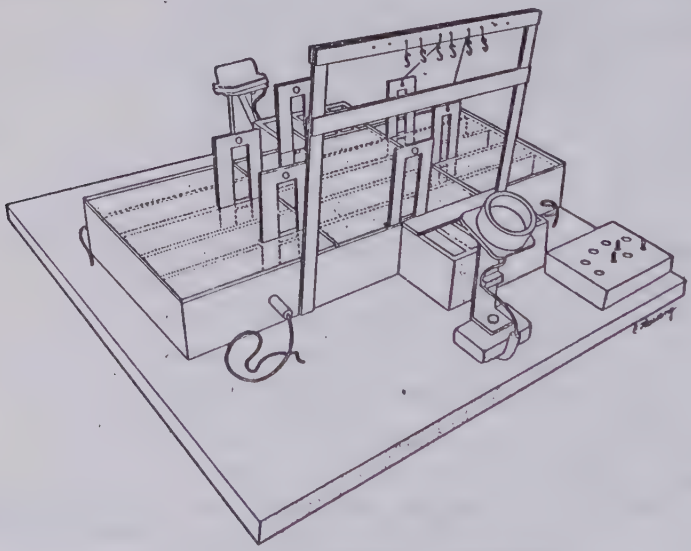
maze zum Preis von rund 2.35o DM der

Fa. LAFAYETTE INSTRUMENT CO.
P.O.Box 5729 North 9th St. and Sagamore PKWY
Lafayette, Indiana, 479o3 USA

Bezug über
Fa. ALBRECHT INSTRUMENTE GMBH & Co.
Augustenstrasse 79
D-8ooo München 2

Häufig benutzt wird der Lashley III maze, dessen Aufbau aus der folgenden Abbildung 38 ersichtlich ist; hier wird mit Hilfe von Photozellen der zurückgelegte Weg bzw. die Anzahl der gemachten Fehler erfasst; auch die Belohnung nach Erreichen der Zielbox kann mit einem automatischen pellet-Geber erfolgen (SPYKER, J.M. et al. 1977) Modifikationen dieses Systems, z.B. seine Benutzung als water-maze, wurden u.a. von PILGRIM, F.J. et al. (1951) u. CALDWELL, D.F. et al. (1973) beschrieben.

Abbildung 38:
Lashley III maze (nach SPYKER, J.M. et al. 1977)

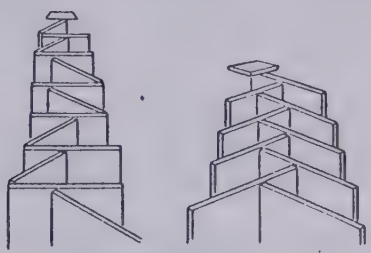


Lashley III maze modified for semiautomatic operation. Sliding start-goal boxes and automatic feeders allow up to five mice to be tested simultaneously. Errors and running speeds are recorded by using infrared photocells.

Der erhöhte Irrgarten ("elevated maze") ist nach WITT, P.N. (1956) die am meisten verwendete und am bequemsten zu handhabende Form des Irrgartens.
"Eine Leiste, 9o cm lang und 2,5 cm breit, ist waagrecht auf zwei schmalen Füssen 75 cm über dem Boden befestigt. Die Leiste ist so breit,dass eine gesunde Ratte bequem darauf laufen und sich auch umdrehen kann. Stellen wir ein zweites Gestell mit Leiste quer zum ersten, so dass die Seite des einen das Ende des anderen berührt, so erhalten wir, wenn wir von oben darauf blicken, ein T. Die Ratte, die auf dem langen Schenkel des T ankommt, hat die Wahl, ob sie im rechten Winkel nach rechts oder links weiterlaufen will. Auf der einen Seite wird sie nun, entweder sogleich oder nach Laufen um eine weitere Ecke, an ein Ende geraten - in eine Sackgasse also; auf der anderen Seite hingegen wird der Weg durch Anfügen weiterer Leisten um mehrere Ecken herum fortgesetzt, bis er schliesslich an einem Futtertrog endet.
Ein vollständiger, erhöhter T-Irrgarten, wie er häufig verwendet wurde, besteht z.B. aus 19 solchen Rahmen, enthält 15 T-Verzweigungen des Weges, 15 etwa 45 cm lange Sackgassen und parallele Wege sind etwa 45 cm voneinander entfernt. Dieser Irrgarten kann auch durch Umstellen der Rahmen leicht im Schema verändert werden, wodurch die Aufgabe des Durchquerens neu, aber nicht schwerer wird."

In der folgenden Abbildung 39 nach DENNIS (1931 in SILVERMAN, P. 1978) ist ein derartiger elevated maze wiedergegeben:

Abbildung 39:
Elevated maze (nach DENNIS 1931 in SILVERMAN, P. 1978)



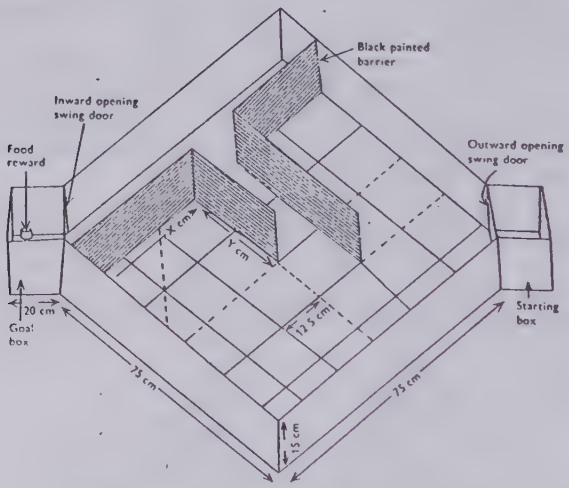
Multiple Block Elevated maze (after Dennis, 1931).

Der nach RABINOVITCH & ROSVOLD modifizierte Hebb-Williams maze ist ein closed-field Apparat mit Start- und Zielbox (mit Futternapf) an zwei gegenüberliegenden Ecken. Die variablen Barrieren und die Wände sind verschieden angemalt. Wenn die Ratte, die 24 Stunden vor dem Test kein Futter mehr bekommen hatte, die Tür der Startbox öffnet, ertönt eine

Glocke, und es wird die Zeit bis zur Öffnung der Zielboxtüre gemessen. Nach dem Training werden die Tiere sechs Tage lang mit verschiedenen Testproblemen konfrontiert. Als Fehler zählt jede Abweichung vom direkten Weg (BAIRD, A. et al.1971).

In der folgenden Abbildung 40 nach BAIRD, A. et al. (1971) ist ein Hebb-Williams maze dargestellt.

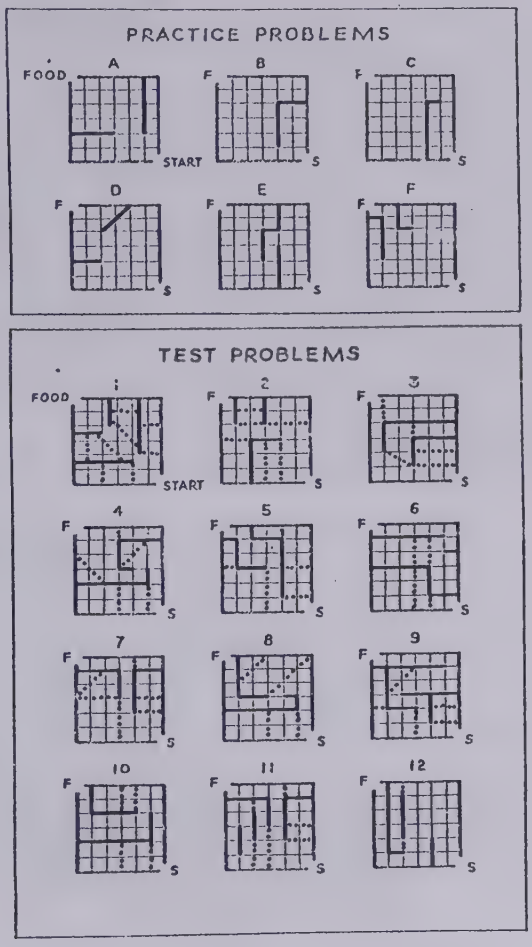
Abbildung 40:
Hebb-Williams maze (nach BAIRD, A. et al. 1971)



Hebb–Williams apparatus for testing animal intelligence set up for problem 7. *x* and *y* are variable lengths of barriers. – – – – –, boundary of error zone.

Testprobleme, wie sie von RABINOVITCH, M.S. et al. (1951) ausgearbeitet wurden, zeigt die nächste Abbildung 41 .

Abbildung 41:
Trainings- und Testprobleme für den modifizierten Hebb-Williams maze
(nach RABINOVITCH, M.S. et al. 1951)

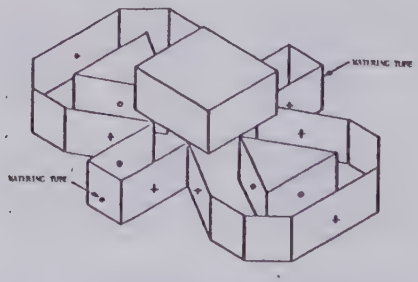


FLOOR PLAN OF TRAINING AND TEST PROBLEMS.

Das residential maze nach BARNETT, S.A. et al. (1971 und 1975) bzw. NORTON, S. et al. (1975a) bzw. REITER, L.W. et al.(1975) besteht aus acht Gängen bzw. Kammern, die je mit einer Lichtschranke ausgerüstet sind. Die Anordnung ist so ausgelegt, dass bei locomotion das Versuchstier jeweils nur eine Schranke durchbrechen kann.
Wie der Name sagt, kann das Tier über einen längeren Zeitraum, z.B. 24 Stunden, in dem maze gehalten werden. Allerdings wird in dieser Anordnung dann nicht das Lernverhalten, sondern die "Gesamtmotilität" ("Activity") gemessen. Eine Differenzierung in locomotion, exploration, Fress- und Trinkverhalten und sonstiges Verhalten ist damit nicht möglich.

In der folgenden Abbildung 42 nach REITER, L.W. et al.(1975) ist eine schematische Darstellung des residential maze wiedergegeben.

Abbildung 42:
Residential maze (nach REITER, L.W. et al. 1975)



Schematic representation of the residential maze used to measure locomotor activity. The maze consists of a series of interconnected alleys (10 cm wide, 10 cm high) converging on a central openfield and covered with transparent acrylic plastic equipped with a central raised area over the open field. The overall dimensions are 76 cm wide x 60 cm deep. Locomotion is detected by eight phototransistor (+)/infrared light-emitting diode (o) pairs.

Beispiele aus der Literatur zu Experimenten mit Labyrinthen sind im folgenden angeführt:

BUTCHER, R. et al. 1979a

In drei verschiedenen Labors wurde eine vergleichende Untersuchung über Lernen im maze durchgeführt. In Labor A und B wurden je 15 männliche Charles-River-Ratten, in Labor C 15 Sprague-Dawley Ratten in identischen M-shaped mazes getestet. Der maze besteht aus drei parallelen Gängen und einer water-tight box, die 2o cm hoch mit 21 ± 1° C warmem Wasser gefüllt war. Im Labor C wurden als positive Kontrollen jaundiced Ratten vom Stamm Gunn eingesetzt (haben einen genetischen Mangel an Glucoronyltransferase). Die Tiere wurden einzeln gehalten und bekamen Futter und Wasser ad lib. Ab dem 25.Lebenstag erfolgten 5 Tage lang je 2o trials mit einer Pause nach 1o trials im dunklen Raum. Der Stimulus war eine Lampe über dem maze, d.h. der richtige Gang war beleuchtet. Jede Ratte wurde in den zentralen Gang des maze mit dem Gesicht zur Wand gesetzt und konnte eine Fluchtklappe am Ende des einen Seitenganges orten. Die Klappe wurde in den trials unterschiedlich an den rechten und den linken Gang angebracht; nur der Gang mit der Klappe wurde beleuchtet. Das Tier konnte ohne Irrtum dem maze entfliehen, wenn es sofort in den beleuchteten Gang schwamm. Bestimmt wurden die Zeit zwischen dem Einsetzen in den maze und dem ersten Kontakt mit der Klappe (elapsed time) und wie oft die Tiere mit allen vier Pfoten einen unbeleuchteten Gang betraten (Irrtümer).
Nach diesen 5 Tagen wurden alle Tiere 2o Tage ungestört gelassen und liefen dann noch einmal 2o trials, um die Retention des maze Lernens abzuschätzen.

Alle Tiere zeigten kontinuierliche Lernmuster, machten also mit der Zeit weniger Irrtümer. In der Gesamtzahl der Irrtümer unterschieden sich die Labors B und C nicht voneinander, wohl aber die Labors A und B. Zwischen den Labors A und C fand sich kein Unterschied. In der elapsed time unterschied sich Labor A signifikant von B und von C. Die Labors B und C selbst unterschieden sich nicht. Die Irrtümer der positiven Kontrollen waren signifikant grösser als bei allen anderen Ratten. Die elapsed time der positiven Kontrollen glich der der Labors B und C und war signifikant niedriger als in Labor A.
Die Ergebnisse der retention trials waren denen des Eingangstestes ähnlich: Wieder irrten sich die Tiere des Labors A mehr und brauchten für korrekte trials länger als die Tiere in den Labors B und C.
Für die divergierenden Ergebnisse im Labor A ist wahrscheinlich die im Vergleich mit den anderen beiden Labors andere Art der Überführung der Tiere vom home cage zum Test-Apparat verantwortlich. Der genaue Grund ist nicht bekannt.

Runway

Die Anordnung im Runway dient primär zur Erfassung der locomotion, also der Fortbewegung. Über Photozellen oder elektrische Kontakte auf dem Boden wird ermittelt, in welcher Zeit

das Versuchstier den Gang vom Start bis zum Ziel zurücklegt, wo es als Belohnung Futter erhält (vgl. Abb. 43 CAPALDI, E.J. et al. 1974)

Abbildung 43:
Runway (nach CAPALDI, E.J. et al. 1974)

(a) (b)

A straight runway of the type often employed in instrumental learning investigations. The subject is shown leaving the start section (a), traversing the run section (b).
Photocells may be seen on the right hand side of the runway.

Der Laufweg, den die Ratte vom Start bis zum Futterplatz gerade durchquert, unterscheidet sich von der Lauftrommel dadurch, dass das Tier hier eine Aufgabe lernen muss. Ausser der Laufzeit kann die Startzeit gemessen werden; verschiedene Hindernisse und Zeichen können unterwegs zur Ablenkung dienen (WITT, P.N. 1956).

Durch entsprechende Modifikationen, z.B. durch Einbau von Stimuluskarten, ist es weiterhin möglich, mit diesem System das Explorationsverhalten (curiosity) zu erfassen (vgl.z.B. DRISKELL, J.A. et al. 1974).

Bei einer anderen Modifikation kann der conditioned emotional response Test durchgeführt werden. Hierbei müssen durstige Ratten ein zunächst geschlossenes Tor passieren, um in die Trinkkammer zu gelangen. Zusätzlich können elektrische Schocks verabfolgt werden (RIDER, A.A. et al. 1974).

Nach LATIES, V.G. 1978 ist die in der UdSSR am häufigsten benutzte Anordnung die KOTLJAREVSKIJ-Kammer. Hier muss das Versuchstier eine Tür zum Futterbehälter mit dem Kopf öffnen. Und zwar nur dann, wenn eine Glocke läutet oder während ein Licht brennt, aber nicht, während ein Summer ertönt.

Im folgenden ist ein Beispiel für eine Untersuchung mit einem runway wiedergegeben:

STEWART, C.N. et al. 1966
Entwöhnte männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten Biotinfreies Futter oder 2 i.p.-Injektionen von 2oo µg Biotin zu Beginn der 4. und 6.Woche (die Biotin-Mangel-Tiere erhielten zur selben Zeit Saline-Injektionen). Nach 7 bis 8 Wochen wurden das avoidance learning und das escape learning in einem runway, der durch guillotine-Türen in Startbox, runway und Zielbox unterteilt war, getestet.
Die Biotin-Mangel-Tiere lernten die avoidance-Aufgabe schlechter als die Kontrollen. Auf das Fluchtverhalten hatte der Biotin-Mangel keinen Einfluss.

III. 1.3.2. Shuttle-box

Das Prinzip der shuttle-box (Sprungkammer) besteht darin, dass die Versuchstiere einer Bestrafung, z.B. durch Stromstösse, durch Springen von einem Kammerteil in den anderen entfliehen können (vgl. z.B. ANGERMEIER, W.F. et al.1973). In der one-way shuttle-box entflieht das Versuchstier immer in denselben sicheren Kammerteil; bei der two-way shuttle-box werden dagegen alternierend in beiden Kammerteilen Stromstösse verabfolgt. Der Zugang von einem Kammerteil zum anderen kann entsprechend schwierig gestaltet werden (Wände, Barrieren, Türen).
Im allgemeinen wird das System dahingehend ausgebaut, dass das Versuchstier vor dem Stromstoss durch einen Stimulus gewarnt wird (z.B. Lichtsignal: HALAS, E.S. et al. 1975a; BACHEVALIER, J. et al. 1978;oder Summton: AL-HACHIM, G.M. et al. 1968b; AVERY,D.D. et al. 1974). Als Lernkriterium wird dann die Zahl der Vermeidungen (avoidances) bewertet.

Bemerkenswert ist, dass bei Ratten vor allem im two-way-System eine solche "shuttle-box avoidance response" im allgemeinen langsam erfolgt und 25 bis 4o % aller Tiere sie überhaupt nicht erlernen (BINDRA 1961 zit. in CLARK, R. 1966). One-way shock-avoidance procedures sind etwas wirksamer,aber die Zahl der Lernversager ist immer noch ziemlich hoch (CLARK, R. 1966).

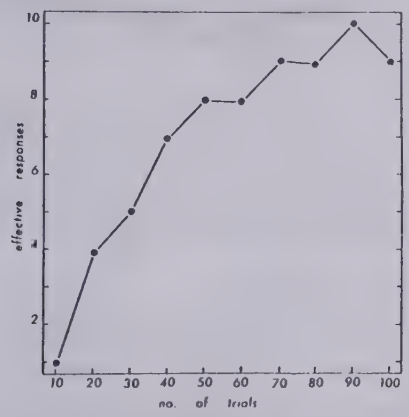
Obwohl, wie erwähnt, das Prinzip "Lernen durch Bestrafung" von Verhaltensforschern als unphysiologisch abgelehnt wird (vgl. ANGERMEIER, W.F. et al. 1973), wird dieses Verfahren häufig in Screening-Versuchen bei der Auswertung neuer Substanzen eingesetzt. Es ist durchaus einleuchtend, dass z.B. stark wirksame Psychopharmaka mit diesem Verfahren leicht ausgetestet werden können, und Dosis-Wirkungs-Beziehungen sich leicht ableiten lassen.

Zur Erfassung diskreter Veränderungen scheint dieses Versuchsvorgehen jedoch nicht geeignet zu sein.

In der Literatur finden sich zahlreiche Beschreibungen für one-way- und two-way shuttle-boxes mit entsprechenden Modifikationen, vor allem bezüglich der verwendeten Stimuli (EKSTRÖM, N.A. et al. 1962; TENEN, S.S. 1966; McKEAN, D.B. et al. 1968; BU_RES, J. et al. 1976; HUMMLER, H. 1978; SILVERMAN, P. 1978).

Die folgende Abbildung 44 nach MOWRER (196o in BARNETT,S.A.1975) zeigt, dass bei Ratten eine erhebliche Anzahl von trials erforderlich ist, um einen guten Lerneffekt zu erzielen.

Abbildung 44:
Zahl der benötigten trials zur avoidance performance in der shuttle-box (nach MOWRER 196o in BARNETT, S.A. 1975)



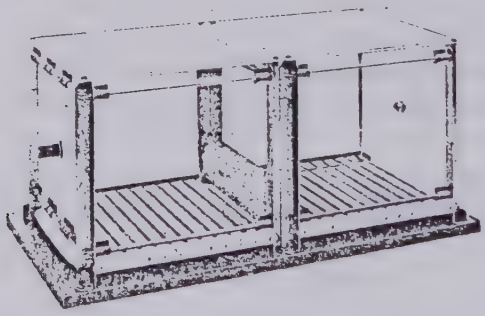
Avoidance of shock in a shuttle box. In this typical record, seventy trials are needed before 90 percent success is achieved. (After Mowrer 1960)

Folgende Abb. 45 gibt eine im Handel erhältliche shuttle-box wieder; weitere Hersteller sind nachfolgend aufgeführt:
Shuttle cage der Firma

TECH SERV INTERNATIONAL, INC.
5301 Holland Drive
Beltsville, Maryland 20705 USA

zum Preis von 213 US-Dollar

Abbildung 45:
Shuttle-box (nach Firmenprospekt)



Automated one-way shuttle-Box zum Preis von 1.570 DM

und

one-way shuttle system zum Preis von 830 DM der Fa.

LAFAYETTE INSTRUMENT COMPANY
P.O.Box 5729 North 9th St. and Sagamore PKWY
Lafayette, Indiana 47903 USA

Bezug über Firma ALBRECHT INSTRUMENTE GmbH & Co.
Augustenstrasse 79
D-8000 München 2

Aktivitätskäfig für Mäuse und Ratten, komplett, zur Registrierung der lokomotorischen Motilität für 4 bis 6 Mäuse (kollektiv) oder bis zu 2 Ratten; mit elektronischer Steuerung und Drucker der

Firma RHEMA-LABORTECHNIK
Am Stegkreuz 2
D-6238 Hofheim/Taunus

Automatische shuttle-box für Ratten und Mäuse

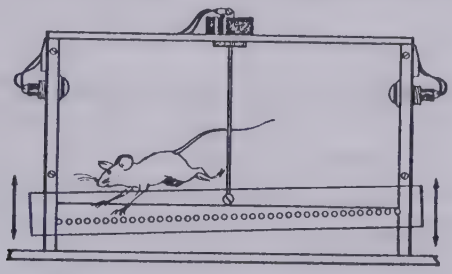
zum Preis von 3.8oo US-Dollar

und

Optical shuttle-box zum Preis von 2.99o US-Dollar

der Firma COLUMBUS INSTRUMENTS INTERNATIONAL CO.
P.O.Box 44o49, Columbus, OHIO 432o4, USA

Abbildung 46:
Toggle Floor shuttle cage (nach Firmenprospekt)



der Firma TECH SERV INTERNATIONAL, INC.
53o1 Holland Drive
Beltsville, Maryland 2o7o5, USA

zum Preis von 516 US-Dollar für Mäuse und
605 US-Dollar für Ratten.

Eine häufig benutzte Modifikation ist der Lashley Jumping Stand (SILVERMAN, P. 1978).

Hier wird das Versuchstier auf eine erhöhte Plattform gesetzt, von der aus es über eine Kluft (bis zu ca. 25 cm breit) auf eines von zwei Fenstern zuspringen muss. Diese Fenster oder Klappen weisen unterschiedliche Muster auf, die das Tier zu unterscheiden lernen muss.Wird das Muster richtig erkannt, öffnet sich das Fenster beim Ansprung und

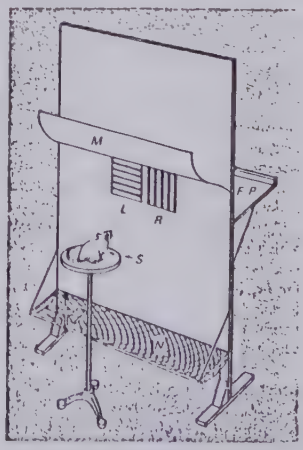
das Tier wird mit Futter, das hinter der Klappe angeboten wird, belohnt. Fällt die Wahl dagegen auf das falsche Fenster, so prallt das Tier dagegen und fällt in ein Fangnetz. Durch eine vorangegangene Hungerperiode müssen die Tiere motiviert werden, nach Futter zu suchen; weitere Stimuli, z.B. Stromstoss, sind nötig, um die Angst vor dem Absprung zu überwinden.

Vor- und Nachteile dieser Testmethode sind z.B. von HELLHAMMER, D. (1978) diskutiert worden.

Die folgende Abbildung 47 zeigt eine Anordnung nach LASHLEY 193o (zitiert in HULSE, S.H. et al. 1975). Weitere Modifikationen, darunter auch die Jumping-Box, finden sich u.a. bei JANSSEN, P.A.J. et al. 1961; BARNETT, S.A. 1975; BUREŠ, J. et al. 1976; WINNEKE, G. et al. 1977; HELLHAMMER, D. 1978; SILVERMAN, P. 1978.

Abbildung 47:
Lashley jumping stand (nach LASHLEY 193o in HULSE, S.H. et al. 197

The Lashley jumping stand. The rat jumps from the stand to one door or the other. If the choice is correct, the stimulus card gives way; if the choice is wrong, the rat falls to the net below. (Lashley, 1930.)

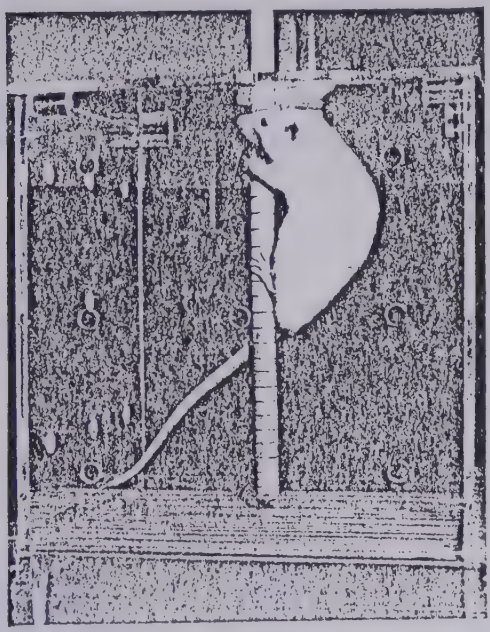


Im Handel erhältliche Einrichtungen waren nicht auffindbar.

Nach dem Prinzip der Schock-Vermeidung (shock-avoidance) arbeitet ebenfalls das pole-climbing:
Hier kann sich das Tier dem elektrischen Schlag über den Gitterboden durch Erklettern eines von der Decke her in die Box hereinragenden Holzstabes entziehen. Eine entsprechende Vorwarnung kann durch einen Stimulus, z.B. Summton, erfolgen (COOK, L. et al. 1957; SILVERMAN, P. 1978).

Ein ähnliches Prinzip unter Verwendung eines aus der Kammer herausschwingenden Hebels beschreiben DAVIDSON, A.B. et al. (1976).

Die folgende Abbildung 48 zeigt einen pole-climbing Apparat nach COOK, L. et al.(1957).
Abbildung 48:
Pole-climbing Apparat (nach COOK, L. et al. 1957)



Im Handel ist ein Pole Jump Avoidance System der

Fa. LAFAYETTE INSTRUMENT Co.
P.O.Box 5729 North 9th St. and Sagamore PKWY
Lafayette, Indiana 47903 USA

Bezug über

Fa. ALBRECHT INSTRUMENTE GMBH & CO.
Augustenstrasse 79
D-8000 München 2

zum Preis von 4.030 DM

erhältlich.

Im folgenden ist ein Beispiel für eine Untersuchung bei Nagern mit der shuttle-box wiedergegeben:

HUGHES, R. et al. 1975

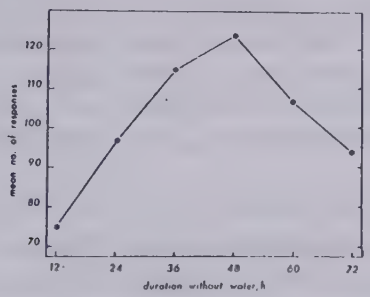
Männliche Hauben-Ratten bekamen mit 28, 35 und 42 Tagen je eine i.p. Injektion von 0,25 ml Aqua dest.; mit 28 und 35 Tagen Aqua dest. und mit 42 Tagen 0,005 mg Methyl-Hg-Chlorid im selben Volumen Wasser oder an allen 3 Tagen je 0,005 mg Methyl-Hg-Chlorid. Mit 70 Tagen mussten die Ratten 3 Tage lang auf einen Lichtreiz hin in einer shuttle-box von einem Kompartment zum anderen springen, um das Ertönen eines lauten weissen Rauschens zu verhindern.
In KG, Futter- und Wasseraufnahme und Gehirn- oder Nebennieren-Gewicht unterschieden sich die Tiere aller drei Behandlungen nicht.
Die Tiere, die dreimal Hg erhalten hatten, zeigten eine verminderte Lernfähigkeit in der active avoidance Aufgabe.

III. 1.3.3 Skinner Box

Eine der gebräuchlichsten Versuchseinrichtungen zur Beurteilung des Lernverhaltens von Versuchstieren ist die Skinner Box.
Sie besteht aus einer rechteckigen Kammer, in der das Versuchstier auf einem Gitterrost sitzt. Die Testung kann nach zwei Prinzipien erfolgen: Beim Lernen durch Belohnung erhält das durch Hunger oder Durst "motivierte" Tier durch Betätigung eines Druckhebels Futter oder Wasser als Belohnung. (Über das Training von Ratten für Food rewards vgl. auch STOLERMAN, I.P. 1971 bzw. des Einflusses des Durstes auf das Lernen (vgl. Abb. 49 nach BÉLANGER et al.1962 in BARNETT,S.A. 1975)

Beim Lernen durch "Bestrafung" kann das Tier durch korrektes Betätigen des Druckhebels es vermeiden, elektrische Stromschläge über den Gitterrost zu empfangen.

Abbildung 49:
Einfluss von Trinkwasser-Entzug auf die Hebeldrückfrequenz in der Skinner Box
(nach BELANGER et al. 1962 in BARNETT, S.A. 1975)



Rate of bar-pressing for water is maximal after 48 h deprivation

Lernprogramme können sehr einfach oder auch kompliziert aufgebaut sein:
Im einfachsten Falle wird jeder Hebeldruck belohnt (kontinuierliche Verstärkung = 1:1 Verstärkung = Immerverstärkung).

Kompliziertere Aufgaben bestehen darin, die Hebeldrücke in eine Lichtphase zu verlegen (Hell-Dunkel-Diskrimination) oder die Hebeldrücke nur unregelmässig zu verstärken bzw. Kombinationen davon. Eine Übersicht über verschiedene Programme findet sich bei ANGERMEIER, W.F. (1976).

Es ist wichtig zu wissen, dass nicht alle Ratten ohne Anleitung in der Lage sind, den Hebel zu drücken. Diese Tiere und solche, die selbst einfache Programme nicht erlernen (etwa 2o %), werden üblicherweise aus den Versuchen ausgeschlossen; ein Vorgehen, das nicht unproblematisch ist. Repräsentative Daten und geeignete statistische Verfahren zur Auswertung werden zur Zeit von JACOB in unserem Laboratorium an Sprague-Dawley-Ratten erarbeitet.

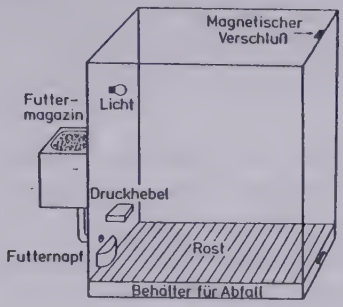
Weiter ist zu beachten, dass Ratten ein einmal erlerntes Programm kaum wieder vergessen. Um also das Lernverhalten desselben Tieres in verschiedenen Lebensabschnitten zu untersuchen, ist es erforderlich, jeweils ein neues Lernprogramm zu erstellen.

Weiterhin kann mit der Skinner Box das Phänomen der "Abschwächung" überprüft werden. Das Prinzip besteht darin, dass das Versuchstier, welches ein Programm erlernt hat, keine Belohnung mehr erhält. Als Kriterium dient hier die Zeit, in der das Tier die Nutzlosigkeit des Hebeldrückens erkennt.

Die schematische Darstellung einer Skinner Box nach ANGERMEIER, W.F. (1976) zeigt die folgende Abb. 5O ; in der Tab. 32 von ANGERMEIER, W.F. (1976) sind übliche Verstärkungsschemata zusammengestellt.

(Weitere Literatur bei AZRIN, N.H. et al. 1966; ROHLES, F.H. 1966; HOFFMEISTER, F. et al. 1975; HULSE, S.H. et al. 1975; BUREŠ, J. et al. 1976; BISCHOF, H.-J. 1978; ein Standardwerk über Operant Behavior bei Tier und Mensch ist auch das Werk von HONIG, W.K. 1966).

Abbildung 50:
Skinner Box (nach ANGERMEIER, W.F, 1976)



Versuchskammer für Ratten [SKINNER BOX] (Verstärkung der hungrigen Ratte erfolgt durch Futterpillen)

Tabelle 32:
Verstärkungsschemata (nach ANGERMEIER, W.F. 1976)

Name des Programms	Besonderheiten des Programms
A. Immerverstärkung (kontinuierliche Verstärkung)	beim Erlernen benutzt-Abschwächung nicht reibungslos-emotionelles Verhalten
B. Regelmässige Häufigkeitsverstärkung (fixierte Quotenverstärkung)	hohe Verhaltenshäufigkeit-zeitlich rasche Abschwächung-Stufeneffekt
C. Variable Häufigkeitsverstärkung (variable Quotenverstärkung)	hohe Verhaltenshäufigkeit-kein Stufeneffekt
D. Regelmässige Intervallverstärkung (fixierte Intervallverstärkung)	hohe Verhaltenshäufigkeit-Konkaveffekt-Zeitdiskrimination
E. Variable Intervallverstärkung	hohe Verhaltenshäufigkeit-kein Konkaveffekt-keine Zeitdiskrimination
F. Verstärkung grosser Verhaltenshäufigkeit	hohe Verhaltenshäufigkeit
G. Verstärkung geringer Verhaltenshäufigkeit	geringe Verhaltenshäufigkeit
H. Tandem Verstärkung	hohe Verhaltenshäufigkeit
I. Ketten-Verstärkung	einzelne Verstärkungsprogramme leichter zu erkennen
J. Gemischte Verstärkung	hohe Verhaltenshäufigkeit-einzelne Verstärkungsprogramme leichter zu erkennen
K. Multiple Verstärkung	kontrollierte Verhaltenshäufigkeit
L. Alternative Verstärkung	kontrollierte Verhaltenshäufigkeit
M. Parallel-Verstärkung	kontrollierte Verhaltenshäufigkeit
N. Zusammenhängende Verstärkung	kontrollierte mittlere Verhaltenshäufigkeit
O. Aperiodische Verstärkung	sehr beständige Verhaltenshäufigkeit
P. Abschwächung	Abfall der Verhaltenshäufigkeit; Wirkreaktionen werden eingestellt

Die Skinner Box kann durch einen weiteren Hebel erweitert werden. Dann entspricht sie weitgehend der FORINGER Box; hier wird über den einen Hebel stets mit Futter und über den anderen stets mit Wasser verstärkt (vgl. HEARST,E.1961; SILVERMAN, P. 1978).

Eine weitere Modifikation besteht darin, dass das Tier je nach Vorbehandlung über den rechten oder linken Hebel Futter erhält (vgl. SCHECHTER, M.D. 1977).

Im folgenden ist eine Box mit zwei Hebeln wiedergegeben (Abbildung 51 nach SILVERMAN, P. 1978)

Abbildung 51:
Box mit 2 Hebeln (nach SILVERMAN, P. 1978)

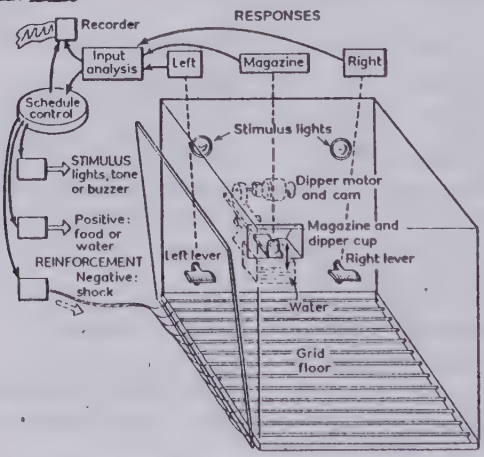


Diagram of a Skinner box for rats and the main components of its control system.

Bei einer weiteren Modifikation der Skinner Box, den COULBOURN-Testkäfigen, muss das Tier auf einen Lichtreiz hin entweder den rechten oder den linken Hebel drücken, um Belohnung (Futter oder Wasser) zu erhalten (HASTINGS, L. et al. 1977).

Im Handel sind mehrere Typen von Skinner Boxen erhältlich, die im allgemeinen ausbaufähig sind. Es empfiehlt sich, für die Ansteuerung dieser Boxen Kleincomputer zu verwenden, die auch gleichzeitig die Auswertung erleichtern (JACOB, R. 1979).

Skinner Boxen der

Firma DAVIS SCIENTIFIC INSTRUMENTS
12137 Cantura Street
Studio City, California 91604

zum Preis von 114 - 146 US-Dollar

Skinner Box der

Firma PHARMACEUTICAL RESEARCH AND
DEVELOPMENT COMPANY
6144 Springhill Terrace
Greenbelt,Maryland, USA

zum Preis von 62 US-Dollar

Skinner Box der

Firma RALPH GERBRANDT COMPANY
8 Beck Road
Arlington, Massachusetts 02174

zum Preis von 415 US-Dollar

Operant Chamber der

Firma LAFAYETTE INSTRUMENT COMPANY
P.O.Box 5729 North 9th St.and Sagamore PKWY
Lafayette, Indiana 47803, USA

Bezug über Firma ALBRECHT INSTRUMENTE GmbH & Co.
Augustenstrasse 79
D-8000 München 2

zum Preis von 1.440 DM

Kurvenbeispiele für 1:1 Verstärkung und Diskriminationstraining in der Skinner Box sind im folgenden wiedergegeben (Abbildungen 52 u. 53 nach JACOB, R. 1979).

Abbildung 52:
Verhalten einer Ratte in der Skinner Box bei Immerverstärkung
(nach JACOB, R. 1979) (1 Kästchen ≙ 1 min)

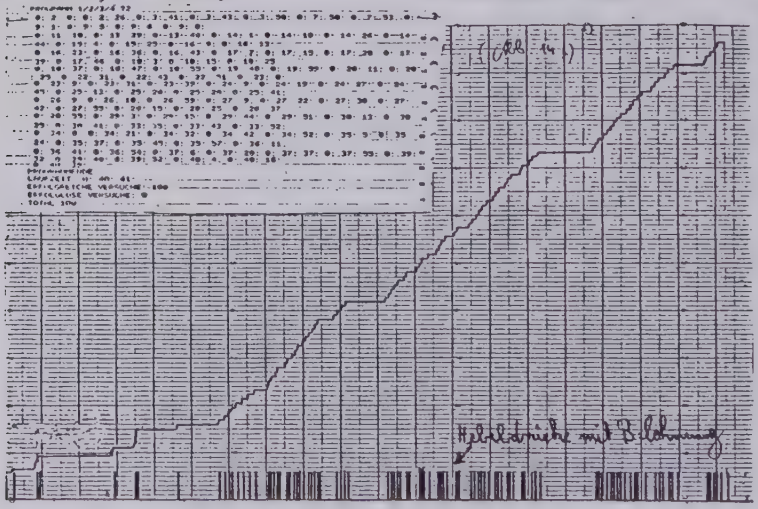
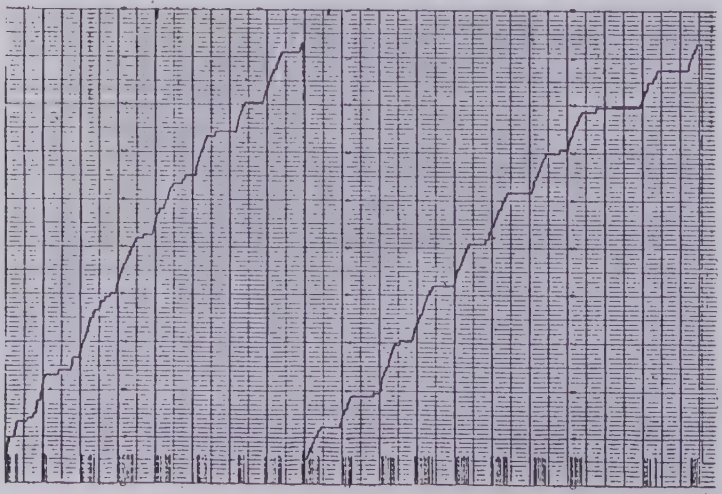


Abbildung 53:
Diskriminationstraining in der Skinner Box, wobei die Ratte nur in der Hell-Phase belohnt wurde
(nach JACOB, R. 1979) (1 Kästchen ≙ 1 min)



Im folgenden ist ein Beispiel für eine Untersuchung mit der Skinner Box wiedergegeben.

WAYNER, M.J. et al. 1976
6 männliche, 300 bis 340 g schwere Hauben-Ratten wurden auf 80% ihres ad lib. Körpergewichtes gebracht. Jeweils 40 Minuten nach i.p. Injektion von Saline mit 0; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50 oder 100 mg/kg KG Coffein wurden die Tiere in einer Skinner Box bei regelmässiger Intervallverstärkung getestet.
Nur nach 100 mg/kg Coffein drückten die Tiere den Hebel signifikant seltener.

Wurden dieselben Tiere durch Futter ad lib. innerhalb von 6 Tagen auf Normalgewicht gebracht , und erhielten sie dann dieselben Coffein-Dosen wie oben i.p. injiziert, so drückten die Tiere, die die geringste Coffein-Dosis bekommen hatten, den Hebel signifikant häufiger, und nach der höchsten Dosis signifikant seltener.

In einem weiteren Versuch erhielten 4 andere männliche, 300 bis 340 g schwere Hauben-Ratten fünf i.p. Injektionen Saline, 8mal je 100 mg/kg KG Coffein i.p. und drei Saline-Injektionen. Ansonsten gleiches Procedere wie in obigem Versuch.
Nach der ersten bis fünften Coffein-Injektion drückten die Tiere den Hebel jeweils seltener, nach den letzten drei Injektionen aber nicht, verglichen mit der predrug baseline.

III. 1.4 Allgemeine Diskussion der angegebenen Verfahren

Die Vielzahl der in der Literatur beschriebenen Verfahren zur subjektiven und objektiven Beurteilung von Allgemeinverhalten, Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten bei Nagern lässt erkennen, dass keine Anordnung existiert, die sich einheitlich bei allen experimentellen Fragestellungen anwenden lässt (vgl. auch BUELKE-SAM, J. et al. 1979). Bei den messbaren Parametern bereitet die getrennte Erfassung von Exploration und Lokomotorik die grössten Schwierigkeiten; die Zusammenfassung als "Motilität", "Gesamtmotilität" oder "Activity" muss als Notlösung betrachtet werden.

Nur in wenigen Fällen ist bislang der Versuch gemacht worden, mehrere Methoden am selben Tier und unter jeweils gleichen Versuchsbedingungen zu erproben. Klare Ergebnisse liegen kaum vor. Nach der Abbildung 54 von ASCHOFF, J. (1962) sind die Aktivitätsmuster der weissen Maus während 24 Stunden, gleichzeitig gemessen als Erschütterungsaktivität und als Aktivität in der Lauftrommel, recht ähnlich. Die spezielle Anordnung dieser Versuche legt jedoch den Gedanken nahe, dass die Lauftrommelaktivität wesentlich zu den Masszahlen der Erschütterungsaktivität beigetragen hat, so dass die beiden Aktivitätsäusserungen nicht wirklich erfasst sind:

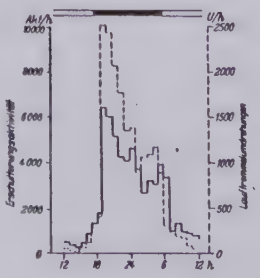


Abbildung 54: Aktivität einer Maus während 24 Stunden, gemessen im Laufrad (---) oder als Erschütterungsaktivität (——) (nach ASCHOFF, J. 1962)

TAPP, J.T. et al.(1968) (vgl. die folgende Tab. 33) verglich bei Ratten verschiedene Messmethoden und fand zwischen den folgenden Aktivitätsmessungen keine Korrelation.

Tabelle 33:
MATRIX OF INTERCORRELATIONS BETWEEN ACTIVITY MEASURES (nach TAPP,J.T.et al.1968)

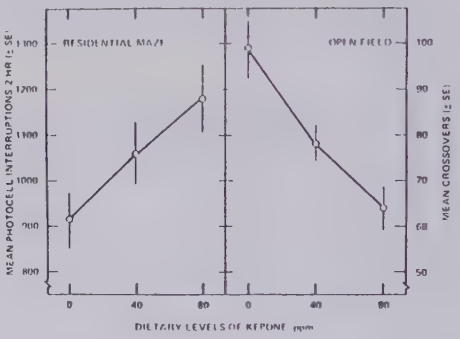
Test Number	Test	1	2	3	4	5
1	Zitterkäfig		0.03	0.11	0.18	0.19
2	Lichtschranken-system			-0.02	-0.01	0.11
3	Laufrad				0.15	0.19
4	Openfield					0.90[x]

[x] $p < 0.01$

Auf die Schwierigkeiten beim Vergleich der mit Zitterkäfig bzw. Lichtschrankensystem erhobenen Befunde an Ratten und Mäusen haben auch LAL, H. et al. (1964) hingewiesen; und CAUL,W.F. et al. (1973) beim Vergleich der active avoidance response in der shuttle-box bzw. im Y-maze.

Weiter stellten TAPP und andere Autoren fest, dass Futterentzug je nach verwendeter Methode einen Einfluss auf die Aktivität hat.
Auch nach Gabe von Pharmaka oder toxischen Substanzen hängt die Auswirkung von der Messmethode ab. Vgl. z.B. die folgende Abbildung 55 von REITER, L. et al. (1977b).

Abbildung 55:
Wirkung von Chlodecon in Abhängigkeit von der Testmethode (nach REITER, L. et al. 1977b)



Effects of dietary kepone exposure (3 weeks) on two measures of locomotor activity in the rat. Kepone exposure produced a dose related increase in locomotor activity in a figure-eight maze but a decreased activity in an open field.

Die Reihenfolge der angewandten Tests spielt ebenfalls eine Rolle: War das Tier zuvor im maze, so hatte dies einen signifikanten Effekt auf die open-field-Aktivität, bei umgekehrter Reihenfolge traf dies nicht zu.

Angaben über "Normalbereiche" von Ratten verschiedener Stämme und verschiedenen Alters unter standardisierten Bedingungen finden sich in der Literatur nicht; üblicherweise werden bei pharmakologisch/toxikologischen Arbeiten die nach entsprechenden Behandlungen erhobenen Ergebnisse mit den Kontrollen verglichen.
In welcher Form die Bezugswerte hier verteilt vorliegen (Normalverteilung, log-Normal_verteilung), wurde nicht geprüft, obwohl dies die Voraussetzung für die Anwendung statistischer Verfahren ist - bis auf einige Ausnahmen (vgl. BUTCHER, R. et al. 1979a, der das Lernverhalten im M-maze untersuchte) wurden keine Parallelversuche in verschiedenen Laboratorien durchgeführt, die Auskunft über die Validität der verschiedenen Verfahren gestatten.

Darüberhinaus besteht keine Übereinkunft, welche Pharmaka oder Toxine unter definierten Versuchsbedingungen vorhersagbar entsprechende Parameter verändern, d.h. die sich als "positive Kontrollen" eignen.

Angesichts dieser Situation auf der einen Seite und andererseits der Notwendigkeit, Verhaltensparameter in toxikologischen Langzeitversuchen mitzuerfassen, beginnt die FDA im Jahre 1981 eine entsprechende Versuchsreihe in sechs voneinander unabhängigen Laboratorien an Sprague-Dawley-Ratten.

Die folgenden Testverfahren werden hier unter vergleichbaren Bedingungen eingesetzt und die Ergebnisse anschliessend miteinander verglichen:

1. Prüfung der negativen Geotaxis (Verhalten an schrägen Ebenen)
2. Geruchsdiskrimination
3. Beschleunigungseffekte (mit Accelerometer) nach definiertem Tonstimulus (Prinzip der Anlage vgl. MUNDL,W.J. 1966, Seite 275).
4. Visuelle Diskriminierung in modifizierter operant conditioning chamber (vgl. Skinner Box)
5. ""Motorische Aktivität"" im residential maze (vgl. Seite 286).
6. "" Motorische Aktivität"" im residential maze nach Gabe von d-Amphetamin i.p. (0-3,5 mg/kg KG).

Zu Versuchsbeginn erhalten die Muttertiere der verschiedenen Gruppen eine Behandlung mit

I. Hg-Methylchlorid: 0;3 bzw. 6 mg/kg per Sonde am 7.Tag der Tragzeit

II. Vitamin A: 0;4o ooo bzw. 8o ooo IE per Sonde am 8.,9. und 1o.Tag der Tragzeit

III. d-Amphetamin: 0; 0,5 bzw. 2 mg/kg s.c. am 12.-15.Tag der Tragzeit

---

US Government Memorandum vom 18.September 198o

C.A.Kimmel; J. Buelke-Sam
FDA National Center for Toxicological Research
Jefferson, Arkansas 72o79, USA

Die oben angeführten Untersuchungen werden bei den Nachkommen durchgeführt.

Diese Interlaboratory Collaborative Behavioral Teratology Study berücksichtigt also mit den Punkten 1 und 2 reine developmental Parameter, die eine Aussage über die funktionelle Entwicklung des ZNS erlauben.
Der residential maze eignet sich in keiner Weise zur Bestimmung der "Motorischen Aktivität", denn wie unter III. 1.3.1, Seite 286 ausführlich dargelegt, wird im residential maze eine "Gesamtmotilität" gemessen, wobei keine Differenzierung in locomotion, exploration, Fress-, Trink- und sonstiges Verhalten möglich ist.

Die in Zusammenhang mit dem HKS interessierenden Parameter Lernverhalten und "Motilität" werden in dieser geplanten Studie zwar miterfasst, doch wäre es, wie gesagt, wünschenswert gewesen, bei der motorischen Aktivität zwischen locomotion und exploration zu differenzieren.

Dies erfolgt in den von JACOB, R. in unserem Laboratorium durchgeführten Versuchsreihen. Hier wird zusätzlich zum Lernverhalten (Skinner Box) zum einen die motorische Gesamtaktivität mit Hilfe eines Aktographen (mit Radar; vgl.Seite 267) gemessen und zum anderen mit Hilfe der Berlyne-Box zwischen locomotion und exploration differenziert.

Die aufgezeigte Tatsache, dass standardisierte Versuchs- und Auswertemethoden zur Beurteilung von Allgemeinverhalten, Lokomotorik, Exploration und Lernverhalten bei Versuchstieren bisher nicht festgelegt wurden, dürfte auch miterklären, warum in der Literatur unterschiedliche und z.T. widersprüchliche Ergebnisse über eine Beeinflussung dieser Parameter durch Nahrungsbestandteile mitgeteilt worden sind.

III.2 Beeinflussung von Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten über Futter bzw. Trinkwasser

III.2.1 Wirksubstanzen

Auf Grund der besprochenen Zusammenhänge zwischen Verhalten und zentralnervösen Transmittern (vgl.II.5,S.84) ist es möglich, auch im Tierversuch spezifische Wirkungen durch entsprechende orale Behandlungen mit Wirksubstanzen zu erzielen.
Einen kurzen Überblick gibt die nachfolgende Tabelle 34 die vereinfacht Wirksubstanz, Wirkung und Autor zusammenstellt. Genaueres findet sich in den nachfolgenden Abstracts.

Diese Übersicht ist nur sehr unvollständig, denn auf Grund der Gesamtthematik musste besonderes Gewicht auf ernährungsbedingte Verhaltensänderungen gelegt werden, die im folgenden besprochen werden sollen.

Tabelle 34:
Einfluss oraler Gaben von Wirksubstanzen auf Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten von Nagern

Wirksubstanz	Aktivität bzw. Lernen	Autor
d,l-Amphetamin	Zitterkäfigaktivität ↑	SOMMER,S. et al. 1961
	Laufradaktivität ↑, Ø	
	Laufradaktivität ↓	WEITENBACH, H. 1969
	Aktivität im Lichtschrankenkäfig ↑	
Atropin	Spontane lokomotorische Aktivität Ø	DEWS, P.B.et al. 1979
	Motorische Aktivität im runden Käfig Ø	
	schedule-controlled responding Ø	
Barbital	shuttle-box active avoidance ↓	LEITE, J.R. 1978
	T-maze errors Ø bzw. ↓	
Carpipramin	lokomotorische Aktivität zuerst ↓, dann Ø	STRALENDORFF, B.v. 1977
Chlordiazepoxid	Hebeldruckfrequenz ↓	HOFFMEISTER F. et al.1975
p-Chlorphenylalanin	Stabilimeter cage-Aktivität ↑	FIBIGER,H.C. et al. 1971
	Laufradaktivität ↑	
	Photocell count ↑	
Chlorpromazin	Laufradaktivität ↓	WEITENBACH, H. 1969
	Aktivität im Lichtschrankenkäfig ↑	
	Hebeldruckfrequenz ↓	HOFFMEISTER, F. et al. 1975
	open-field-Aktivität ↑	ROBERTSON,R.T. et al. 198o
	open-field-Latenz ↓	
	rotarod performance Ø	
Codein	Hebeldruckfrequenz ↓	HOFFMEISTER, F. et al. 1975

Tabelle 34 (Fortsetzung)

Wirksubstanz	Aktivität bzw. Lernen	Autor
Diazepam	open-field ambulation Ø open-field rearing Ø Startlatenz Ø maze errors Ø wheel turn active avoidance Ø passive avoidance ↑ rotarod performance ↑	BUTCHER, R.E. et al. 1979b
Fenfluramin	open-field ambulation ↑ open-field rearing ↑ Startlatenz Ø maze errors Ø wheel turn active avoidance Ø passive avoidance retention Ø rotarod performance Ø	BUTCHER, R.E. et al. 1979b
H 2/13	conditioned avoidance response ↑	EKSTRÖM, N.A. et al. 1962
H 610	Zitterkäfigaktivität ↑ Laufradaktivität ↑	SOMMER, S. et al. 1961
6-Hydroxydopamin	lokomotorische Aktivität zuerst Ø, dann ↑	SHAYWITZ, B.A. et al. 1975
Isocarboxazid	maze errors ↑ Y-maze discrimination Ø open-field-Aktivität Ø	LOUTTIT, R.T. 1962
Methamphetamin	Zitterkäfigaktivität ↑ Laufradaktivität Ø	SOMMER, S. et al. 1961
Methylphenidat	Zitterkäfigaktivität Ø Laufradaktivität Ø	SOMMER, S. et al. 1961

Tabelle 34 (Fortsetzung)

Wirksubstanz	Aktivität bzw. Lernen	Autor
DL-α-Methyltyrosin	motorische Aktivität ↓	DOMINIC,J.A. et al.1969
Orotsäure	shuttle-box avoidance Ø	BECKER-CARUS,C. 1972
Phenmetrazin	Zitterkäfigaktivität Ø Laufradaktivität Ø	SOMMER,S.et al. 1961
Phenobarbital	Laufradaktivität ↑, ↓ Aktivität im Lichtschrankenkäfig ↑	WEITENBACH,H. 1969
Phenylpyrrolidinopentan	Zitterkäfigaktivität ↑ Laufradaktivität Ø	SOMMER,S.et al. 1961
Prochlorperazin	open-field amublation Ø open-field rearing ↓ Startlatenz Ø maze errors Ø wheel turn active avoidance Ø passive avoidance retention Ø rotarod performance ↓	BUTCHER,R.E.et al. 1979b
Propoxyphen	open-field amulation ↑ open-field rearing ↑ Startlatenz Ø maze errors Ø wheel turn active avoidance ↑ passive avoidance retention Ø rotarod performance ↓	BUTCHER,R.E. et al.1979b
Sulpirid	lokomotorische Aktivität Ø	STRALENDORFF, B.v. 1977

↑ signifikante Erhöhung im Vergleich zu den Kontrollen

↓ signifikante Erniedrigung im Vergleich zu den Kontrollen

Ø kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen

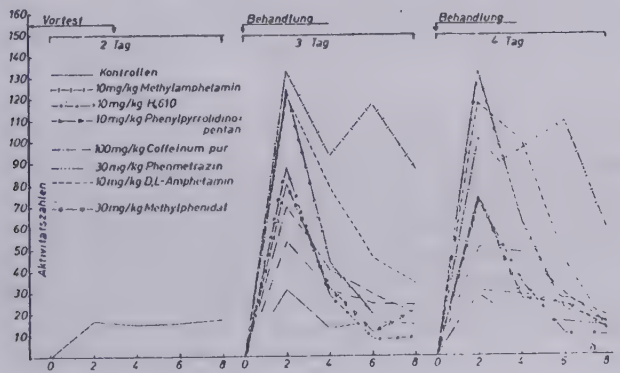
SOMMER, S. et al. 1961

13o bis 16o g schwere männliche Wistar-Ratten wurden alle 2 bis 3 Wochen zum Versuch herangezogen und nach 3 bis 4 Monaten durch neue ersetzt. Die Tiere bekamen - auch während der Tests - Standardfutter und Wasser ad lib.. Die lokomotorische Aktivität wurde im modifizierten Zitterkäfig nach ASCHOFF bestimmt, die Laufaktivität im WAHMAN Laufradkäfig.

Es wurden gleichzeitig jeweils drei Gruppen zu je 5 Ratten in den Zitterkäfigen und zu je 4 Ratten in den Laufrad-Käfigen untergebracht, von denen je eine Gruppe als Kontrolle diente. Nach dem Einsetzen blieben die Tiere zunächst zwei Tage zum Eingewöhnen ohne Behandlung (Vortest), am 3. und 4. Tag erhielten sie jeweils zwischen 7 und 8 Uhr die Prüfstoffe bzw. entsprechende Volumina Wasser mit der Schlundsonde verabreicht, und zwar 1o mg/kg KG H 61o (2-Äthylamino-3-phenyl-norcamphan-hydrochlorid), 1o mg/kg KG d,l-Amphetamin, 1o mg/kg l-Methylamphetamin, 1o mg/kg Phenylpyrrolidinopentan, 3o mg/kg Phenmetrazin, 3o mg/kg Methylphenidat.

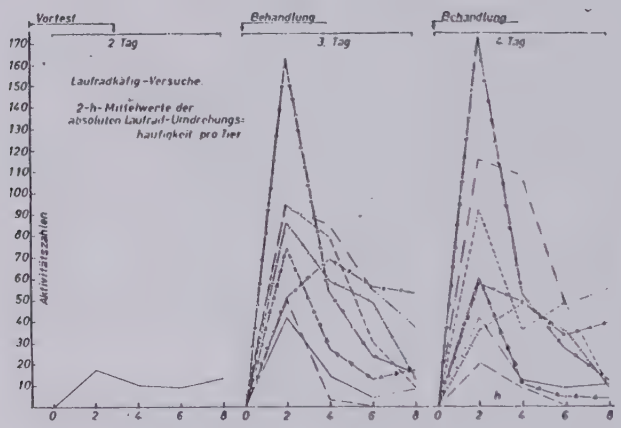
Mit Ausnahme von Phenmetrazin und Methylphenidat reagierten die mit den Substanzen behandelten Versuchstiere gegenüber den Kontrollen mit einer Zunahme der motorischen Aktivität im Zitterkäfig, deren Maximum - mit Ausnahme nach l-Methylamphetamin - an beiden Versuchstagen in die ersten zwei Stunden nach der Applikation fiel. In den folgenden Registrierperioden nahm die vermehrte Aktivität allmählich ab. Unter der Wirkung von l-Methylamphetamin kam es nach 4 bis 6 Stunden zu einem nochmaligen Erregungsanstieg, der nach der zweiten Behandlung den 2-Stunden-Gipfel sogar noch übertraf, wie die folgende Abbildung 56 zeigt. H 61o, d,l-Ampetamin , l-Methylamphetamin steigerten die motorische Aktivität um etwa das Vierfache, Phenylpyrrolidinopentan um das Zwei- bis Dreifache.

Abbildung 56:
Aktivität von Wistar-Ratten im Zitterkäfig ohne Behandlung (Vortest) bzw. nach Gabe von Wirksubstanzen. Einzelheiten siehe Text.
(nach SOMMER, S. et al. 1961)



Eine signifikante Zunahme der Laufradaktivität konnte nur durch H 61o-Gaben an beiden Behandlungstagen, und durch d,1-Amphetamin lediglich am ersten Behandlungstag erreicht werden. Beide Substanzen zeigten ihr Wirkungsmaximum in den ersten zwei Stunden nach der Behandlung (Abbildung 57).

Abbildung 57:
Aktivität von Wistar-Ratten im Laufrad. Unter der Behandlung mit H 61o oder d,1-Amphetamin nimmt die Aktivität signifikant zu. Einzelheiten im Text.
(nach SOMMER, S. et al. 1961)



EKSTRÖM, N.A. et al. 1962
2o g schwere weibliche Mäuse wurden konditioniert, einen elektrischen Schlag zu vermeiden. Von loo avoidance-conditioned Mäusen wurden die 5o besten (!) für das weitere Training gewählt und schliesslich zufällig in 5 Gruppen eingeteilt. Sie erhielten oral 0; 25; 50; 75 oder 100 mg/kg KG H 2/13 (5-Exoäthyl-2-norbornen-5-endocarboxamid).
Nach H 2/13 kam es zu einer Abnahme der conditioned avoidance responses.

LOUTTIT, R.T. 1962
36 Hauben-Ratten wurden mit 15 bis 21 Tagen entwöhnt und erhielten während der ganzen Studie Kontrollfutter oder dasselbe Futter mit 2,5 oder 4,17 mg/kg/Tag Isocarboxazid. Wasser war stets ad lib.. Mit 38 bzw. 49 Tagen wurden die Tiere nach 23 Stunden Futterentzug an den Hebb-Williams-maze gewöhnt und bekamen schliesslich täglich 1 oder 2 der Testprobleme. Die Tiere, die ab dem 49.Tag im maze getestet werden sollten, wurden mit 46 Tagen im open-field getestet. Nach dem Test im maze wurde bei allen Tieren die sukzessive Diskrimination im Y-maze bestimmt.
Im Hebb-Williams-maze irrten die Isocarboxazid-Tiere häufiger als die Kontrollen; stets irrten sich die Männchen seltener als die Weibchen. In der Diskrimination unterschieden sich beide Gruppen nicht voneinander; auch hier lernten die Männchen besser als die Weibchen. Im open-field zeigten sich keinerlei Behandlungs- oder Geschlechtsunterschiede.
Die Serotonin-Spiegel im Gehirn waren durch Isocarboxazid erhöht.

DOMINIC, J.A. et al. 1969
2o bis 25 g schwere männliche Albino-Mäuse (Spartan Farms) erhielten eine Grunddiät mit 0 oder 0,3 % DL-α-Methyltyrosin (DL-α-MT). Das racemische Gemisch erzeugt qualitativ ähnliche Verhaltenseffekte wie das meist verwendete L-Isomere. Zu verschiedenen Zeiten nach Diätbeginn und 1 bis 3 Tage nachdem die 13-tägige Diät abgesetzt worden war, wurde die motorische Aktivität der Mäuse in einem circular actophotometer cage bestimmt (jeweils zwei Mäuse wurden in den Käfig gesetzt). Jedes Tier wurde nur einmal getestet. Nach 1o Minuten Eingewöhnung wurde 1o Minuten lang die spontane Aktivität bestimmt. Im Gehirn wurden NE und DA bestimmt.
1 und 3 Tage nach der DL-α-MT Diät war die spontane Aktivität gesenkt und die Gehirn-NE-und -DA-Spiegel lagen bei 68 und 67 % der der Kontrollen. Nach 13 Tagen Diät unterschied sich die Aktivität nicht von der der Kontrollen, obwohl die Gehirnspiegel an NE und DA unter denen der Kontrollen blieben. Ein Tag nach Absetzen der DL-α-MT Diät war die spontane Aktivität höher als bei den Kontrollen. Zwei Tage später liessen sich die Erhöhungen nicht nachweisen.

WEIFENBACH, H. 1969
18 bis 25 g schwere männliche NMRI-Mäuse wurden etwa 18 Stunden vor Versuchsbeginn in die Messräume gebracht und erhielten bis zum Versuchsbeginn Standardfutter und Wasser ad lib.. Während des Versuchs wurden Futter und Trinkwasser entzogen. 1 oder 1o mg/kg KG Chlorpromazin; 1o oder 1oo mg/kg Phenobarbital-Na; 0,1; 1; 1O; 25 oder 5o mg/kg d,1-Amphetaminsulfat wurden in Aqua dest. gelöst und in einem Volumen von 0,5 ml/Tier mit der Schlundsonde verabreicht. Die Kontrollen erhielten das gleiche Volumen Aqua dest. Nach Applikation wurden die Tiere sofort in die Messeinheiten (Laufrad oder Lichtschrankenkäfig) gebracht und die Registrierungen begannen. Die Versuchszeit lag in allen Fällen zwischen 7 und 13 Uhr.

Eine halbe und eine Stunde nach 1oo mg/kg Phenobarbital-Na war die Aktivität im Laufrad erhöht; und 4 Stunden nach 1oo mg/kg Phenobarbital-Na war die Laufradaktivität erniedrigt. Bereits 1 mg/kg Chlorpromazin bewirkte 1/2, 1, 2 oder 4 Stunden nach Applikation eine geringere Aktivität im Laufrad; die Aktivität war nach 1o mg/kg noch niedrige 1/2, 2 und 4 Stunden nach 1 mg/kg Amphetaminsulfat und 1/2, 1, 2 und 4 Stunden nach 1o mg/kg Amphetaminsulfat war die Laufradaktivität erniedrigt.
Eine halbe Stunde nach 1o mg/kg und zu allen 4 gemessenen Zeitpunkten nach 1oo mg/kgPhenobarbital-Na war die Aktivität im Lichtschrankenkäfig erhöht. Nur 2 und 4 Stunden nach 1 mg/kg Chlorpromazin war die Aktivität im Lichtschrankenkäfig erhöht. Zu allen vier Zeitpunkten nach 1o mg/kg Amphetaminsulfat war die Aktivität im Lichtschrankenkäfig erhöht.

FIBIGER, H.C. et al. 1971
25 25o bis 275 g schwere erwachsene männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden zufällig eingeteilt zur Eingewöhnung an ein Stabilimeter (5 Tage) oder das Wahman-Laufrad (1o Tage). Futter und Wasser waren ad lib.. Die Aktivität der Tiere während des ganzen Versuches wurde automatisch in 3-Stunden-Intervallen registriert, ausser von 9-12 Uhr täglich. Die Tiere der Stabilimeter-Gruppe wurden am 6.Tag um 11,3o Uhr, die Tiere der Laufradgruppe am 11.Tag um 11,3o Uhr mit 15o mg/kg; 3oo mg/kg p-Chlorphenylalanin (p-CPA) oder einem gleichen Volumen Saline oral behandelt. Die Aktivität wurde dann anschliessend 14 Tage lang registriert.
Durch p-CPA kam es zu grossen dosenabhängigen Zunahmen der täglichen Aktivität sowohl im stabilimeter cage als auch im Laufrad. Im stabilimeter cage lagen die maximalen Aktivitätsanstiege zwischen 48 und 72 Stunden nach Gabe von 3oo mg/kg p-CPA und zwischen 24 und 48 Stunden nach Gabe von 15o mg/kg p-CPA.Abhängig von der Dosis erreichte die Aktivität 5 bis 6 Tage nach Substanzgabe wieder das Ausgangsniveau. Im Laufrad kam es während der ersten 24 Stunden nach p-CPA zu einer Aktivitätsabnahme: danach zu einem allmählichen Aktivitätsanstieg. Diese Hyperaktivität erreichte das Ausgangsniveau nach 6 (bei 15o mg/kg) bzw. 1o Tagen (bei 3oo mg/kg).

In einem weiteren Experiment wurden je 12 männliche 25o bis 275 g schwere Sprague-Dawley-Ratten mit 3oo mg/kg p-CPA oder äquivalentem Volumen Saline oral behandelt. Sie lebten dann 48 Stunden einzeln und hatten Futter und Wasser ad lib.. Anschliessend wurde ihre Aktivität in einem circular Photozell-Apparat zwischen 14 und 16 Uhr bestimmt.
Die p-CPA Tiere zeigten während der ersten halben Stunde, verglichen mit den Kontrollen, keine Hyperaktivität. Doch nach der Eingewöhnung waren die p-CPA-Tiere beträchtlich aktiver als die Kontrollen.

BECKER-CARUS, C. 1972
In vier Versuchsserien (2 Serien mit lernintelligenten und 2 mit verängstigten und aggressiven Tieren, die hier als "nicht lernintelligent" bezeichnet werden) erhielten je 12 145 g schwere männliche Sprague-Dawley-Ratten 5 Wochen lang Altromin ad lib. und 5 ml Zuckerwasser; Altromin und 1oo mg/kg KG Orotsäure in 5 ml Zuckerwasser, morgens eine Stunde vor Trainingsdurchgang oder Altromin und 1,47 ml/kg/Tag Mg-Orotatglycinat (Orotat-Anteil entspricht dem der anderen Gruppe). Wasser war

stets ad lib.. Das Lernen wurde in einer automatisch gesteuerten shuttle-box untersucht.
Weder mit Orotsäure noch mit Magnesium-Orotat-Glycinat kam es zu einer verlässlichen Lernverbesserung beim Vermeidungslernen in der shuttle-box.
Bei durch Behandlung verschüchterten Tieren, die sich im Vortest als äusserst ängstlich und aggressiv erwiesen und im Kontrollversuch das Lernkriterium grösstenteils gar nicht erreichten, liess sich im Gegensatz zu den lernintelligenten Tieren die Lernleistung durch die tägliche Gabe von Orotsäure bzw. Magnesium-Orotat wesentlich verbessern. Nach einer anfänglichen, zu vernachlässigenden geringen Überlegenheit der Orotsäure war die Leistungsminderung nach beiden Substanzen schon am 1o.Tag gleich stark aufgehoben.
Verglichen mit den Lernleistungen der lernintelligenten Gruppen der ersten Versuchsserie kam es zu einer nahezu vollständigen Aufhebung der Leistungsminderung.

SHAYWITZ, B. A. et al. 1975
5 Tage alte Ratten erhielten 6-Hydroxydopamin (6-OHDA), was zu einer schnellen und andauernden Entleerung von DA aus dem Gehirn bis zu 38 % der Konzentration bei den Kontrollen führte. In den ersten neun Tagen nach 6-OHDA-Gabe zeigten behandelte und Kontrolltiere gleichermassen wenig spontane Bewegung. Zwischen der 2. und 3. Lebenswoche stieg die Aktivität in beiden Gruppen stark an, um in der 4.Woche wieder abzunehmen und bis zur Abnahme im Alter gleich zu bleiben. Am 15. und am 22. Lebenstag waren die behandelten Tiere aktiver als die Kontrollen, wobei eine inverse Korrelation zwischen Gehirn-DA-Konzentration und Hyperaktivität bestand.
Es scheint eine kritische Schwelle des DA-levels zu geben (zwischen 55 und 7o %iger DA-Reduktion), die die Entwicklung von Hyperaktivität bestimmt.

HOFFMEISTER, F. et al. 1975
Hungrige Ratten erhielten in einer Skinner Box nach Aufleuchten des grünen Lichtes in unregelmässigen Zeitabständen (im Mittel alle 3o Sekunden) Futter, und während der Rotlichtperiode gab es nach jedem Hebeldruck Futter und gleichzeitig einen elektrischen Schock auf die Füsse (punishment).
Bei unbehandelten Ratten wurde abhängig von der Intensität des elektrischen Schocks die Frequenz des Hebeldrückens während der Rotlichtperiode bis nahe Null gesenkt.
Nach 1o mg/kg KG Chlordiazepoxid p.o. erhöhte sich die während der Schock-Periode beinahe auf Null gesenkte Hebeldruckfrequenz wieder.
Unter 2,5 mg/kg KG Chlorpromazin p.o. blieb die Hebeldruckfrequenz weitgehend vermindert, gleichzeitig wurde jedoch die Häufigkeit des Hebeldrückens während der Grünlichtperiode ebenfalls vermindert.
Nach 4o mg/kg Codein p.o. zeigten die Tiere während der Rotlichtperiode kein Hebeldrücken.
Diese an Einzelbeispielen besprochenen Wirkungen sind dosenabhängig.

LEITE, J.R. 1978
2o zwei Monate alte Wistar-Ratten, die Futter ad lib. erhielten, bekamen 6o Tage lang als einzige Flüssigkeit eine Na-Barbital-Lösung, zu Anfang 1 mg/ml, dann wöchentlich gesteigert bis auf 4 mg/ml. Diese 4 mg/ml gab es wenigstens einen Monat lang. Die 1o Kontrollen bekamen Leitungswasser. Eine Gruppe erhielt Na-Barbital auch während der Verhaltenstests, bei einer anderen wurde es zwei Tage vor Testbeginn abgesetzt (withdrawal group).
In einem weiteren Experiment bekamen 14 Ratten Barbital zunächst nach demselben Schema, doch wurde es 15 Tage vor Testbeginn abgesetzt. Das active avoidance Training erfolgte in einer shuttle-box mit einem scrambled shock als unconditioned stimulus.
Die chronischen Barbital-Tiere lernten ab der 2. Sitzung, die withdrawal-Tiere ab der 4.Sitzung schlechter als die Kontrollen. Auch im 2. Experiment lernten die Barbital-Tiere schlechter als die Kontrollen.

In einem 3.Experiment erhielten 18 männliche Wistar-Ratten dieselbe Behandlung wie in Experiment 1. Nach 22 Stunden Futterentzug wurde im T-maze getestet.
In der Zeit, die Zielbox zu erreichen und in der Anzahl der richtigen Antworten, unterschieden sich Kontrollen, chronische mit Barbital-behandelte und withdrawal-Tiere nicht voneinander.

In einem 4.Experiment erhielten 24 männliche Wistar-Ratten wieder dieselbe Behandlung wie in Experiment 1. Nach 22 Stunden Futterentzug wurde das Lernen in einem anderen maze getestet.
In allen Gruppen nahm die Zeit bis zum Betreten des Zieles von Sitzung 1 auf Sitzung 2 ab, aber die drei Gruppen unterschieden sich in keiner Sitzung.

STRALENDORFF, B.v. 1977
2oo - 2o g schwere männliche Sprague-Dawley-Ratten bekamen 12 bis 14 Tage lang täglich um 18 Uhr per Schlundsonde 5o mg/kg KG Carpipramin, 1oo mg/kg Sulpirid oder 1 ml physiologische Kochsalzlösung. Die spontane lokomotorische Aktivität wurde mit dem "Animex" untersucht. Um mehr Untersuchungen durchführen zu können, wurden die gleichen Tiere (abwechselnd drei Gruppen) nur jeden 3.Tag für 24 Stunden untersucht.
Nach Carpipramin kam es nur drei Stunden nach der ersten Gabe zu einer Abnahme der lokomotorischen Aktivität. Während der übrigen untersuchten Zeit zeigten sich keine Behandlungseffekte. Nur nach 11-tägiger Gabe von Sulpirid kam es 19 Stunden nach Applikation zu einer Zunahme der lokomotorischen Aktivität. Während der übrigen Zeit auch hier keine Unterschiede in der Aktivität im Vergleich zu den Kontrollen.
MHPG stieg am ersten Tag der Behandlung mit Carpipramin und Sulpirid im Gesamtgehirn an. Auch nach chronischer Gabe war der MHPG-Gehalt höher als bei den Kontrollen. Nach akuter Gabe zeigte sich in Gesamtgehirn, Cortex, Striatum und Limbischem System keine Veränderung von 5-HIAA.
Nach chronischer Gabe von Sulpirid kam es zu einer Zunahme von 5-HIAA im Striatum, Abnahmen im Limbischen System und Gesamtgehirn und keinen Veränderungen im Cortex. Chronische Carpipramin-Gabe bewirkte 5-HIAA-Zunahmen in Striatum, Limbischem System und Gesamtgehirn und keine Veränderungen im Cortex.

HVA war nach akuter Gabe von Sulpirid und Carpipramin in allen untersuchten Gehirnteilen unverändert. Nach chronischer Carpipramin-Gabe war HVA in Striatum und Gesamtgehirn erhöht, im Cortex erniedrigt und im Limbischen System unverändert. In allen Gehirnteilen war HVA erhöht nach chronischer Sulpirid-Gabe.

BUTCHER, R.E. et al. 1979b
Sprague-Dawley-Ratten erhielten täglich vom 7. bis 2o. Tag der Tragzeit per Schlundsonde 25 mg/kg KG Prochlorperazin Edisylat; 2o mg/kg Fenfluramin HCl; 75 mg/kg Propoxyphen HCl oder 2oo mg/kg Diazepam, jeweils in Saline. Die Kontrollen erhielten nur Saline per Schlundsonde.

Die Nachkommen wurden auf 12 Tiere pro Wurf reduziert und mit 21 Tagen entwöhnt.
Mit 15 bis 17 Tagen wurde die Hälfte der männlichen und die Hälfte der weiblichen Tiere je drei Minuten lang im open-field untersucht, bei der anderen Hälfte wurde die open-field-Aktivität an den Tagen 41 bis 43 untersucht. Mit 45 Tagen hatten alle Männchen 4 alternation trials in einem non-reinforced T-maze. Mit 5o bis 53 Tagen wurden alle Männchen im Biel water-maze getestet. Bei der Hälfte der männlichen Tiere wurde mit 65 bis 7o Tagen die active avoidance in einem Laufrad bestimmt. Bei der Hälfte der männlichen Tiere zwischen dem 55. und 57.Tag die passive avoidance in einem zweikammrigen avoidance Apparat. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen zwischen dem 6o. und 65. Lebenstag wurde bei allen Ratten die Zeit auf dem rotarod bestimmt.
Die Prochlorperazid-Tiere zeigten nach der Entwöhnung verringertes rearing im open-field und verringerte rotarod performance.
Nach Fenfluramin war vor der Entwöhnung die start latency im open-field erhöht, nach der Entwöhnung waren open-field ambulation, rearing und defecation erhöht.
Nach Propoxyphen waren vor der Entwöhnung ambulation und rearing im open-field erhöht, die start latency verringert. Nach der Entwöhnung waren open-field ambulation und rearing, Laufrad avoidance erhöht und die rotarod performance schlechter.
Diazepam bewirkte eine verbesserte passive avoidance, und ein höherer Prozentsatz der Nachkommen erreichte das Kriterium im rotarod Test.

DEWS, P.B. et al. 1979
Mäuse wurden zu Beginn der Tragzeit zufällig auf 5 Gruppen aufgeteilt und einzeln gehalten. Sie bekamen täglich Wasser ad lib.; 0,3 ml/ g KG Wasser oder eine der folgenden Lösungen:
0,3; 3 oder 3o mg/kg Atropin als einzige Flüssigkeit während der Tragzeit. Am Tag der Geburt wurden die Würfe auf 6 Tiere reduziert, und die Zufuhr der entsprechenden Lösungen fortgeführt. Mit 21 Tagen wurden die Jungen von den Müttern getrennt, nach Geschlecht aufgeteilt, und sie erhielten die Lösungen als einzige Flüssigkeit noch bis zum 45.Lebenstag. Danach bekamen sie Wasser ad lib..
Die drei Tests: Abschätzung der spontanen lokomotorischen Aktivität in einem Käfig mit Lichtschranke, Bestimmung der motorischen Aktivität in einem runden Käfig mit drei Lichtschranken und drei Photozellen und

und Abschätzung der schedule-controlled responding begannen mit 6o Tagen. Bei letzterem Test wurden nur ein männliches und ein weibliches Tier von jedem der drei Würfe in jeder der drei Gruppen trainiert. Jede Maus wurde an 5 Tagen in der Woche, 5 bis 6 Wochen lang, untersucht.
Es ergaben sich keine Unterschiede in der spontanen lokomotorischen Aktivität, der motorischen Aktivität im runden Käfig und beim schedule-controlled responding.

ROBERTSON, R.T. et al. 198o
Charles-River-Ratten (CD strain) erhielten vom 6. bis 15. Tag der Tragzeit per Schlundsonde 1; 3 oder 9 mg/kg KG/Tag Chlorpromazin, zwei identische Gruppen dienten als Kontrollen und bekamen den Träger, 0,5 %-ige wässrige Methylcellulose bzw. Wasser im gleichen Volumen. Am ersten Lebenstag wurden die Würfe durch zufällige Selektion auf 8 Tiere (4 weibliche und 4 männliche) reduziert. Je 2 weibliche und 2 männliche Tiere jeden Wurfes wurden für die nachfolgenden Untersuchungen von Verhalten, körperlicher Entwicklung und reproductive performance zufällig ausgewählt. Alle Kontroll- und behandelten Nachkommen wurden von nicht-behandelten Ersatzmüttern gesäugt.
Die open-field Aktivität der 2 männlichen Nachkommen jeden Wurfes wurde am 21., 49., 91. oder 92. Lebenstag für drei Stunden zwischen 8.3o und 11.3o Uhr vormittags bestimmt. In der 11.Lebenswoche wurde die performance auf einem rotating rod bestimmt, das konstant mit 6 Umdrehungen/Minute lief.
In der 7.Lebenswoche war die open-field Aktivität der Nachkommen, deren Mütter 9 mg/kg/Tag Chlorpromazin bekommen hatten, erhöht. Bei der 3 mg/kg/Tag-Gruppe war die Aktivität in der 13.Lebenswoche im Vergleich zu den Kontrollen erhöht. Die 1 mg/kg/Tag-Tiere unterschieden sich in ihrer open-field-Aktivität nie von den Kontrollen. Bei den höheren Chlorpromazin-Dosen nahm die latency time in der 3. und in der 13.Lebenswoche ab. Die Häufigkeit vertikaler Bewegungen, von grooming und Defäkation war in allen Gruppen ähnlich. Chlorpramazin beeinflusste in keiner der Dosen die rotarod performance.

III.2.2. Proteine und Fette

Die Literatur über den Einfluss von Unterernährung oder Malnutrition auf Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten von Nagern ist sehr zahlreich,

(vgl. z.B. BOLLES,R.C. et al. 1966; CALDWELL, D.F. et al. 1967; FRAŇKOVÁ, S. et al. 1968a u.b; GUTHRIE, H.A. 1968; HOWARD, E. et al. 1968; TANABE, G. 1969; GRUENAU, S. et al. 197o; SIMONSON,M. et al. 197o u. 1971; CHOW, B.F. et al.1971; HANSON, H.M. et al. 1971; BRONSTEIN, P.M. 1972; WELLS, A.M. et al. 1972; JAKUBCZAK, L.F. 1973; SMART, J.L. et al. 1973 u. 1979; SOBOTKA, T.J. et al. 1974; HYDEN, H. et al. 1975; RAJALAKSHMI,R. 1975; READ, M.S. 1975; HURLEY, L.S. 1977; LEATHWOOD, P. 1978; LOCH, R.K. et al. 1978; PINCUS, J.H. et al. 1978; SCHENCK, P.E. et al. 1978; ZAMENHOF, S. et al.1978; COHEN, E.L. et al. 1979; LEVITSKY, D.A. et al. 1979; VILLECAS, R. et al. 1979; WINICK, M. 1979; GALLER, J.R. et al. 198o; MAHAFFEY, K.R. et al. 198o)

und die Befunde sind zum Teil sehr widersprüchlich.

So sei hier stellvertretend nur die allgemeine Schlussfolgerung von LEATHWOOD, P. (1978)wiedergegeben:

> "While prenatal and early postnatal undernutrition can lead to permanent deficits and distortions in the physical structure of the brain, behavioral studies, using a range of tasks and assessment procedures, have produced little or no evidence that perinatal undernutrition per se causes any permanent deficits in brain function. Motor coordination of previously undernourished rodents is indistinguishable from that of controls. Open-field studies suggest differences in emotionality between control and previously undernourished groups, but the results are too inconsistent to warrant a firm conclusion. Maze learning and avoidance tests suggest differences in motivation between control and previously undernourished animals but offer no support for the idea that early undernutrition affects learning ability. When differences are observed, they appear to be more closely linked to disruption of the early environment rather than to undernutrition. Finally, in several studies, postweaning malnutrition affected later behavior while restriction before weaning did not; an observation which argues against the existance of a well-defined preweaning critical or vulnerable period for the effect of undernutrition on behavior."

Im folgenden wird auf die Aspekte Gesamtproteingehalt, einzelne essentielle AS sowie die Fettzufuhr etwas näher eingegangen.

III.2.2.1 Proteine

Für die Haltung von Ratten bzw. Mäusen wird folgender Protein-Gehalt des Futters empfohlen bzw. ist in käuflichem Futter (Handelsprodukte = Hp) enthalten:

Proteingehalt des Futters (in %)	Autor bzw. Hp
7 - 12 bzw.18-2o bei geringwertigem Protein	DREPPER,K.et al.1972 in KÖHLER,D. et al. 1978
12	ROGERS, A.E. 1979
13,3 - 16,7	GOETTISCH, M. 1951 in LANG,K. 1979
15	IMET-H 3 Haltungs-Diät aus Jena (DDR) zit.in KÖHLER,D. et al. 1978
16 (Rohprotein)	Herilan MRH-Alleinfutter
17,5 (Rohprotein)	Altromin Kontrolldiät C1000
19 (Rohprotein)	Altromin Standard-Haltung 132o
25 - 30	FARRIS et al.1949 in JUNG, S. 1962

Für die Zucht von Ratten bzw. Mäusen gelten folgende Empfehlungen für den Protein-Gehalt des Futters:

Proteingehalt des Futters (in %)	Autor bzw. Hp
12 (netprotein) 2o (Rohprotein)	BAKER, D.E.J. 1979
16,7	GOETTISCH,M. 1951 in LANG, K. 1979
20	Herilan MRH-Zucht
20 - 24 (Rohprotein)	DREPPER,K.et al.1972 in KÖHLER,D. et al. 1979
23 (Rohprotein)	Altromin Standard-Zucht 1310

Bei 22 Tage alten Ratten, die von Müttern gesäugt worden waren, die nur 12% Casein im Futter bekommen hatten, waren die AChE-Aktivität im Cerebellum reduziert und die 5-HT- und 5-HIAA-Konzentration im Hirnstamm erhöht (SOBOTKA,T.J. et al. 1974a).

Die Gehirne von 24 Tage alten Ratten, deren Mütter während Trag- und Säugzeit Futter mit 8% Protein bekommen hatten, enthielten signifikant weniger NE (7o% des Normalgehaltes) und weniger DA (8o% des Normalgehaltes). Bekamen die Tiere nachfolgend Futter mit 18% Lactalbumin, so fanden sich erst am 9o.Tag normale NE-Spiegel (WURTMAN,R.J. et al. 1974a und b).

Für die Haltung von Ratten und Mäusen werden folgende Gehalte an den essentiellen AS Leu, Phe und Trp im Futter empfohlen bzw. sind in käuflichen Futtermischungen enthalten:

AS-Gehalte im Futter (in % des Futters)		(in % von Rohprotein)	Autor bzw. Hp
Leu	0,75		ROGERS,A.E.1979 Altromin Standard-Haltung
	1,3		Altromin Kontroll-Diät C 1000
	1,70		
		7,5	WEIK,H.et al. 1970 in KÖHLER,D.et al. 1978
		8,0	LASER 1969 in KÖHLER,D.et al. 1978
		10,9	Altromin Kontroll - Diät C 1000
Phe	0,8		ROGERS,A.E.1979 Altromin Standard-Haltung
	1,4		Altromin Kontroll-Diät C 1000
	1,95		
		5,0	LASER 1969 in KÖHLER,D. et al. 1978
		6,5	WEIK,H. et al.1970 in KÖHLER,D. et al. 1978
		11,7	Altromin Kontroll-Diät C 1000
Trp	0,15		ROGERS,A.E.1979 Altromin Standard-Haltung
	0,2		Altromin Kontroll-Diät C 1000
	0,23		
		1,2	WEIK,H.et al.1970 in KÖHLER,D.et al. 1978
		1,3	Altromin Kontroll-Diät C 1000
		1,5	LASER 1969 in KÖHLER,D.et al. 1978

STEFFEE, C.H. et al. (195o zit. in LANG, K. 1979) nennen als Minimalbedarf an essentiellen Aminosäuren zur Aufrechterhaltung des Körpergewichtes der erwachsenen Ratte

11o mg/kg KG/Tag	Leu	
5O mg/kg KG/Tag	Phe	und
3o mg/kg KG/Tag	Trp.	

Empfehlungen für den Gehalt an nichtessentiellen Aminosäuren im Futter gibt ROGERS,A.E.(1979) mit 5,39 % des Futters an, davon 4 % Glu.

Für die Zucht von Ratten und Mäusen gelten folgende Empfehlungen für die Aminosäure-Gehalte im Futter:

	AS-Gehalte im Futter (in %)	Autor bzw. Hp
Leu	0,8	BAKER,D.E.J. 1979
	1,8	Altromin Standard-Zucht 131o
	2,89	Herilan MRH-Zucht
Phe	0,38	Herilan MRH-Zucht
	0,9	BAKER,D.E.J. 1979
	1,8	Altromin Standard-Zucht 131o
Trp	0,2	BAKER,D.E.J. 1979
	0,2	Altromin Standard-Zucht 131o
	0,54	Herilan MRH-Zucht

Als Minimalmengen für nichtessentielle Aminosäuren im Zuchtfutter werden angegeben:

4,87 % des Futters	BAKER,D.E.J. 1979
9,39 % "	Herilan MRH-Zucht
davon 1,53 % Glu.	

Die Phenylalanin-Toxizität liegt nach LANG,K. (1979) bei eiweissarmem Futter (6 % Casein) bei der jungen Ratte bei 4 % Phe.
Bei ausreichender Protein-Zufuhr sind die Toxizitäten der Aminosäuren geringer, da adaptive Enzymbildungen leichter erfolgen. Die Höhe der Aminosäure-Zufuhr per se wirkt nicht

toxisch, so wird z.B. eine Diät mit 7o % Casein gut vertragen.
Hauptsymptome der Phenylalanin-Toxizität sind u.a. Wachstumsverzögerung, ein verminderter Serotonin-Gehalt des Gehirns, da die Aktivität der Trp-Hydroxylase verringert ist, und Veränderungen des Verhaltens.

LANG, K. (1979) nennt für dasselbe eiweissarme Futter mit 6 % Casein für die Tryptophan-Toxizität bei der jungen Ratte 2 % Trp im Futter. Für Leucin sind es bei denselben Bedingungen 2,5 %.

Bei einer adäquaten Protein-Zufuhr werden von der Ratte 5 % Glykokoll im Futter symptomenlos vertragen. 6 % verursachen eine leichte Wachstumsverzögerung, die aber nach ein bis zwei Wochen durch adaptive Mechanismen verschwindet (LANG, K. 1979).

Nach OLNEY (1969 u. 197o in LANG, K. 1979) hatten neugeborene Tiere, die in den ersten 12 Lebenstagen Glutaminsäure in den extrem hohen Dosen von 0,5 g/kg KG per os bekommen hatten, in verschiedenen Teilen des Gehirns, vor allem im Bereich des Hypothalamus Nekrosen. Nachuntersuchungen konnten diese Angaben jedoch nicht immer bestätigen.
Die Blut-Hirn-Schranke ist in den ersten Lebenstagen für Glutamat noch durchlässig; die Glutamat umsetzenden Enzymsysteme sind in den ersten Lebenstagen noch nicht vollständig entwickelt.
Chronische Fütterungsversuche an verschiedenen Tierarten zeigten für Glutamat eine gute Verträglichkeit und keine teratogenen oder mutagenen Wirkungen. Als Lebensmittelzusatzstoff wurde ein ADI von 12o mg/kg festgelegt.

Nach Eiweiss-armem Futter zeigten Ratten erhöhte Laufrad- und open-field-Aktivität und verschlechtertes Lernen. Mäuse zeigten ebenfalls verschlechtertes Lernen.
Entsprechend verbesserte Protein-reiches Futter bei Ratten das Lernen.

Verschiedenste Glutaminsäure-Gehalte des Futters beeinflussten das Lernen junger, entwöhnter Ratten im maze nicht.
Phenylalanin-Belastungen - jedoch in subtoxischen Dosen - bewirkten bei Ratten je nach Applikationszeitpunkt und -dauer erhöhte, unveränderte oder erniedrigte open-field-Aktivität und verschlechtertes oder unverändertes Lernen im maze.
Auch Glycin-Belastung beeinflusste das maze-Lernen von Ratten nicht.
Mäuse zeigten nach Phenylalanin eine nicht dosenabhängige Erhöhung der lokomotorischen Aktivität im open-field.
Leucin und Tryptophan beeinflussten die open-field-Aktivität von Mäusen nicht.

COLLIER, G. H. et al. 1965
36 entwöhnte Ratten erhielten 6o Tage lang isokalorisches Futter mit 13,8; 21,3 (Kontrollen) oder 41,3 % Roh-Protein. Futter und Wasser waren ad lib.. Anschliessend wurden die Tiere an 8 Tagen je 2o Minuten lang in einer operant conditioning chamber getestet.
Ratten, die das proteinreiche Futter erhalten hatten, drückten den Hebel häufiger als die Kontrollen; die Protein-Mangeltiere lernten schlechter als die Kontrollen.

RAJALAKSHMI, R. et al. 1965
Die zu Beginn des Versuches 6 oder 12 Monate alten Ratten erhielten entsprechend ihrer Leistung im Hebb-Williams-maze Futter mit 9 oder 24 % Protein. Nach 4 Monaten wurden die Tiere erneut im Hebb-Williams-maze getestet, danach wurde das visuelle Unterscheidungslernen im T-maze untersucht. Die Tiere erhielten das jeweilige Futter während der Tests weiter.
In Versuch 3 wurden die 1 Monate alten Nachkommen, deren Mütter das proteinreiche Futter bekommen hatten, auf Grund ihres Gewichtes in die beiden Gruppen eingeteilt und erhielten Futter mit 11 oder 24 % Protein. Nach 6 Monaten begann das 4- bis 7wöchige Testen der visuellen Unterscheidung im T-maze.
In Versuch 4 erhielten 2 Monate alte Ratten 4 Monate lang Futter mit 9 oder 24 % Protein, anschliessend wurde das visuelle Unterscheidungslernen getestet. Die Hälfte der low Protein-Tiere bekam nun proteinreiches Futter.
Im Hebb-Williams-maze unterschieden sich low- und high-Protein-Tiere nicht voneinander. In allen vier Versuchen erlernten jedoch die low-Protein-Tiere die visuelle Unterscheidung schlechter als die high-Protein-Tiere.

BARNES, R.H. et al. 1966
Holtzman-Ratten bekamen während Trag- und Säugzeit proteinreiches (25 % Casein) oder proteinarmes (4,7 % Casein) Futter. Nach der Geburt bekamen sie entweder 16 oder 8 fremde Nachkommen zum Säugen, welche mit 21 Tagen entwöhnt wurden und 8 Wochen lang eine der beiden obigen Diäten erhielten. Dabei waren Futter und Wasser stets ad lib..
Nach diesen 8 Wochen bekamen alle Tiere das proteinreiche Futter. Bei den 7 Wochen alten Nachkommen beiderlei Geschlechts wurde ein simple reversal Test im Y-water maze durchgeführt. Mit ca. 6 Monaten wurde bei den Nachkommen beiderlei Geschlechts das visuelle Unterscheidungslernen im water maze untersucht.
Die männlichen Tiere, die vor und nach der Entwöhnung zu wenig Protein bekommen hatten, irrten sich beim reversal Test häufiger und erlernten die visuelle Unterscheidung schlechter als die Kontrollen. Die weiblichen Tiere unterschieden sich in keiner der Aufgaben voneinander.

CALDWELL, D.F. et al. 1967
2o 8o bis 9o Tage alte Wistar-Ratten bekamen vom 12. Tag der Tragzeit bis zum Werfen Protein-Mangelfutter (7,2 % Protein) mit Vitaminergänzung und danach Standardfutter oder stets Standardfutter. Am Tag nach der Geburt wurden die Würfe auf 9 Tiere reduziert. Das Verhalten der 3o

bis 35 Tage alten Nachkommen wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1o Minuten in einem Lashley III-water maze untersucht. Mit 5o bis 55 Tagen wurde die pole-jump-avoidance getestet.
Am ersten Testtag durchliefen die Protein-Mangeltiere den maze langsamer als die Kontrollen und irrten sich häufiger. Die pole-jump-avoidance erlernten die Mangeltiere ebenfalls schlechter als die Kontrollen.

COLLIER, G. et al. 1967
96 3o Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten bekamen isokalorisches Futter, das 5,6; 2o (Kontrollen) oder 59,6 % Roh-Protein enthielt, ad lib.. Während des 4otägigen Experimentes wurde die Laufrad-Aktivität der Tiere bestimmt.
Die low-Protein-Tiere zeigten die grösste Aktivität, Normal- und high-Protein-Tiere unterschieden sich in ihrer Laufrad-Aktivität nicht.

FRAŇKOVÁ, S. 197o
Neugeborene Wistar-Ratten wurden in Würfe verschiedener Grössen eingeteilt: Mit 4; 8 (Kontrollen) oder 17 Tieren pro Mutter. Während der Säugzeit bekamen Muttertiere und Nachkommen Standardfutter ad lib., nach der Entwöhnung mit 21 Tagen erhielt ein Teil jeder Gruppe proteinarmes Futter (8 % Protein), und zwar bis zum 56.Lebenstag, von wo ab sie wieder Standardfutter bekamen, der andere Teil erhielt während der ganzen Studie Standardfutter. Zwischen dem 35. und 36o. Lebenstag wurde für je 1o Minuten die exploratorische Aktivität bestimmt, und zwischen dem 22o. und 24o. Tag an 7 Tagen das pole-climbing-avoidance-Lernen.
Während der Phase des raschen Wachstums war die exploratorische Aktivität der Tiere der kleinen Würfe höher als bei den Kontrollen; die Kontrollen und die Tiere der grossen Würfe unterschieden sich in ihrer exploratorischen Aktivität nicht voneinander. Im Laufe der Zeit zeigten die Tiere aller drei Gruppen dieselbe exploratorische Aktivität.
Die Tiere aus den kleinen oder grossen Würfen zeigten weniger standing up reactions als die Kontrollen; untereinander unterschieden sie sich hierin nicht.
Die avoidance erlernten die Tiere der grossen und der kleinen Würfe schlechter als die Kontrollen. In der Defäkation unterschieden sich alle Tiere nicht voneinander.

BAIRD, A. et al. 1971
Männliche Lister-Ratten, die nach der Geburt auf 8 Tiere pro Wurf reduziert worden waren, wurden mit 21 Tagen entwöhnt und erhielten eine Woche lang Standardfutter. Danach bekamen sie Standardfutter ad lib. oder Futter mit 6% Protein. Zwischen der 11. und 14.Woche wurden 12 verschiedene Probleme im modifizierten Hebb-Williams-maze getestet. Ab der 14.Woche erhielten alle Tiere das Standardfutter mit 18% Protein ad lib.. Nach 5 Wochen wurde das Verhalten erneut im modifizierten Hebb-Williams-maze getestet.
Die Protein-Mangeltiere lernten schlechter als die Kontrollen. Nach 5 Wochen Kontrollfutter irrten sich alle Tiere weniger als mit 14 Lebenswochen, wobei sich die Kontrollen stärker verbesserten als die zuvor proteinarm ernährten Tiere.

ZIMMERMANN, R.R. et al. 1971
Rattenmütter erhielten während der Säugzeit Futter mit 12 oder mit 21% Protein (Kontrollen). Die 28 männlichen Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt und in 5 Gruppen eingeteilt:
4 von Kontrollmüttern gesäugte Nachkommen bekamen nach der Entwöhnung stets Kontrollfutter und wurden mit 9 Monaten den 12 Problemen im Hebb-Williams-maze unterzogen.
4 Tiere, die ebenfalls von Kontrollmüttern gesäugt worden waren, bekamen Kontrollfutter und wurden mit 6 Monaten im maze getestet.
8 Nachkommen, deren Mütter während der Säugzeit Protein-Mangelfutter bekommen hatten, erhielten 7 Wochen lang nach der Entwöhnung Futter mit 3% Protein. Anschliessend erhielten sie 27 Wochen lang Kontrollfutter und wurden schliesslich mit 34 Wochen im maze getestet.
7 Tiere, die ebenfalls von Mangelmüttern gesäugt worden waren, erhielten 27 Wochen lang nach der Entwöhnung Futter mit 3% Protein. Nach 7 Wochen Kontrollfutter wurden sie im maze getestet.
5 Nachkommen, die von Mangelmüttern gesäugt worden waren, erhielten nach der Entwöhnung Futter mit 3% Proteinund wurden nach 6 Monaten dieses Futters im maze getestet.
In der Latenz unterschieden sich die Tiere aller Gruppen nicht voneinander. Die Tiere der beiden Kontrollgruppen unterschieden sich in ihrer Irrtumshäufigkeit nicht voneinander. Die Tiere der beiden Gruppen, die nach dem Mangelfutter wieder Kontrollfutter erhalten hatten, unterschieden sich ebenfalls in der Irrtumshäufigkeit nicht voneinander; die Tiere beider Gruppen irrten sich aber häufiger als die Kontrolltiere. Die Tiere, die stets nur Mangelfutter bekommen hatten, irrten sich häufiger als die Tiere aller anderen Gruppen.

LEVITSKY, D.A. et al. 1972
Die Würfe von Ratten wurden nach der Geburt auf 8 Tiere reduziert,wobei nur die männlichen Nachkommen den Verhaltenstests unterzogen wurden. Während der Säugzeit bekamen die Mütter entweder Kontrollfutter mit 25% Casein oder Futter mit 12% Casein, was eine Reduktion der Milchproduktion bewirkte. Mit 21 Tagen wurden die Nachkommen entwöhnt. Die Nachkommen der Kontrollmütter erhielten weiterhin Kontrollfutter, die anderen bekamen erst noch 4 Wochen lang Futter mit 3% Casein bevor sie auch Kontrollfutter erhielten. Mit 17 Wochen wurde die locomotion im open-field bestimmt.
Tiere, deren Mütter während der Säugzeit proteinarmes Futter bekommen hatten, zeigten im open-field eine höhere locomotion.

RIDER, A.A. et al. 1974
Mc Collum-Rattenmütter erhielten während der Tragzeit Futter mit 1o oder 2o% Casein ad lib.. Alle Nachkommen wurden von ausreichend mit Protein ernährten Muttertieren bis zum 21.Lebenstag gesäugt. Bei je 6 männlichen Nachkommen wurde im Alter von 5 Monaten die conditioned emotional response bestimmt.
Die Nachkommen der Protein-Mangelmütter waren beim crossing viel langsamer und sie lernten auch langsamer.

SOBOTKA, T.J. et al. 1974 a)
Nach dem Werfen bekamen Charles-River-Rattenmütter Futter mit 12 oder 24% Casein (Kontrollen). Am Tag nach der Geburt wurden die Würfe auf 9 oder 1o Tiere reduziert. Im weiteren Versuch wurden nur die männlichen Nachkommen untersucht. Sie wurden mit 21 Tagen entwöhnt und erhielten anschliessend Standardfutter ad lib.. Die Verhaltenstests begannen mit 22 Tagen und dauerten rund einen Monat. Die Exploration (die ersten 15 Minuten nach dem Reinsetzen) und die allgemeine motorische Aktivität (die folgenden 3o Minuten) wurden in einem Photoaktometer gemessen. Die passive avoidance wurde in einem zweigeteilten Apparat, und die Lernfähigkeit der Tiere in einem two-way shuttle Prozess bestimmt.
Ab dem 5.Lebenstag wogen die Protein-Mangeltiere weniger als die Kontrollen (mit 2o Tagen nur noch 46% von den Kontrollen).
Die Protein-Mangeltiere zeigten eine höhere Emotionalität (28%ige Abnahme der Exploration; 17o%ige Zunahme der Latenz) im Vergleich zu den Kontrollen. In der allgemeinen motorischen Aktivität im Photoaktometer unterschieden sich beide Gruppen nicht. Die Protein-Mangeltiere lernten die passive avoidance schlechter als die Kontrollen, dasselbe galt für das Lernen in der shuttle-box.

BUSH, M. et al. 1975
Swiss-Mäuse bekamen vom 7.Tag der Tragzeit an bis zum Werfen Futter mit 5% Casein und dann während der Säugzeit Futter mit 1o% Casein, die Kontrollen erhielten während beider Zeiten Futter mit 2o% Casein. Das Futter war stets ad lib.. Die Nachkommen wurden kreuzgesäugt, so dass sie entweder vom 7. Tag der Tragzeit bis zur Geburt, von der Geburt bis zur Entwöhnung oder während Tragzeit und Säugzeit mangelernährt worden waren. Mit 8 Wochen begann das 3wöchige avoidance Lernen der Nachkommen in einer shuttle-box.
Von den Tieren, deren Mütter während der Tragzeit Protein-Mangelfutter bekommen hatten, die aber von Kontrollen gesäugt worden waren, und von denen, deren Mütter während Trag- und Säugzeit Mangelfutter bekommen hatten, starben einige.
Alle Protein-Mangeltiere lernten die shuttle-box avoidance schlechter als die Kontrollen.

MARX, M.H. 1948
125 Wistar-Ratten wurden mit 28 Tagen entwöhnt und erhielten danach täglich per Schlundsonde 1 ml destilliertes Wasser mit 0 oder 2oo mg 1-Glutaminsäure. Standardfutter und Wasser waren ad lib.. Nach 4 Wochen Behandlung mussten die Tiere aus dem modifizierten Stone-multiple-T-water-maze entfliehen.
Die Tiere unterschieden sich weder im Erlernen noch beim Wiederlernen voneinander.

MARX, M.H. 1949
62 Ratten wurden mit 28 Tagen entwöhnt und erhielten danach Basaldiät (3,5 % Glutaminsäure), Basaldiät mit zusätzlich 1o % L(+)Glutaminsäure oder Standardfutter (5 % Glutaminsäure) jeweils ad lib.. Nach 4 Wochen Diät mussten die Tiere einem mit Wasser gefüllten modifizierten Stone-multiple-T-maze entfliehen. Während der Tests gab es das entsprechende Futter weiter.
Die Tiere, die die Basaldiät mit zusätzlich 0 oder 1o % Glutaminsäure bekommen hatten, unterschieden sich in trials, Gesamtzeit und Gesamtirrtumshäufigkeit nicht voneinander. Die Tiere, die Standardfutter erhalten hatten, brauchten jedoch weniger trials, weniger Zeit und irrten sich seltener.

In einem zweiten Versuch erhielten 27 Ratten nach der Entwöhnung mit 28 Tagen Futter mit 3o % Serum-Albumin (3,8 % Glutaminsäure) oder dasselbe Futter mit 2o % L(+)Glutaminsäure supplementiert. Nach 4 Wochen des jeweiligen Futters ad lib. mussten die Tiere dem mit Wasser gefüllten multiplen T-maze entfliehen.
Die Tiere unterschieden sich weder in den trials, um das Kriterium zu erreichen, noch in der Gesamtzeit oder der Irrtumshäufigkeit voneinander.

PORTER, P.B. et al. 1951
155 entwöhnte Sprague-Dawley-Ratten erhielten ab dem 29.Lebenstag Kontrollfutter, ein Glutaminsäure-armes Futter (0,4 % Glutaminsäure) oder Glutaminsäure-reiches Futter (8,4 % Glutaminsäure). Mit 4o Tagen begann das 4tägige Training im 7-unit-Warden-U-water-maze, anschliessend erfolgte der eigentliche 1otägige Test.
Die Tiere aller Gruppen lernten gleich gut.

YUWILER, A. et al. 1961
18 Hauben-Ratten wurden mit 17 Tagen entwöhnt und erhielten eine Futtermischung mit 0 oder 5 g/kg KG L-Phenylalanin ergänzt. Mit 46 Tagen wurde die Emotionalität im open-field bestimmt. Ab dem 49.Tag wurden die Tiere auf einen 23-Stunden-Futterentzug gesetzt, danach wurden 21 Tage lang die "Intelligenz" und eine Schwarz-Weiss-discrimination im Hebb-Williams-maze untersucht.
Im open-field unterschieden sich die Tiere nicht voneinander. Die Phenylalanin-reich ernährten Tiere irrten sich im Hebb-Williams-maze häufiger als die Kontrollen; die discrimination erlernten sie schneller.

LOO, Y.H. et al. 1962
Tragende Holtzman-Ratten bekamen Standardfutter mit 0 oder 1 % DL-Phenylalanin supplementiert. Ab der 4. Woche erhielten die Nachkommen dasselbe Futter wie ihre Mütter. Ab der 16. Woche wurde 7 Tage lang die conditioned avoidance der Nachkommen untersucht. 45 Tage nach dem ersten Test wurde die conditioned avoidance erneut 7 Tage lang getestet, nachdem alle Tiere zuvor 2o Tage lang Kontrollfutter bekommen hatten.
Mit 4 Wochen unterschieden sich die Nachkommen in ihrem Gewicht nicht voneinander.
Die Phenylalanin-Tiere erlernten die conditioned avoidance nicht. In der zweiten Testperiode lernten die Phenylalanin-Tiere besser und erreichten in der 4.Sitzung die Lernleistung der Kontrollen.

LOUTTIT, R.T. 1962
28 Hauben-Ratten wurden mit 15 bis 21 Tagen entwöhnt und erhielten während der ganzen Studie Kontrollfutter oder dasselbe Futter supplementiert mit 3 oder 5 g/kg KG/Tag Phenylalanin. Wasser war stets ad lib.. Mit 38 bzw. 49 Tagen wurden die Tiere nach 23 Stunden Futterentzug an den Hebb-Williams-maze gewöhnt und bekamen schliesslich täglich ein oder zwei der Testprobleme. Bei den Tieren, die ab dem 49.Tag im maze getestet werden sollten, wurde mit 46 Tagen das Verhalten im open-field bestimmt. Danach wurde bei allen Tieren die discrimination im Y-maze bestimmt.
Es starben sowohl Kontroll- als auch Phenylalanin-Tiere.
Im Hebb-Williams-maze irrten die Phenylalanin-Tiere häufiger als die Kontrollen; stets irrten sich die Männchen seltener als die Weibchen. In der discrimination unterschieden sich beide Gruppen nicht; die Männchen lernten hierbei besser als die Weibchen. Im open-field zeigten sich keinerlei Behandlungs- oder Geschlechtsunterschiede.
Die Phenylalanin-Tiere hatten niedrigere Serotonin-Spiegel im Gehirn als die Kontrollen.

THOMPSON, W.R. et al. 1965
12 Tage vor der Paarung erhielten 8 Sprague-Dawley- und 8 Long-Evans-Hauben-Ratten eine spezielle Futtermischung, die mit 0 oder mit 5 % DL-Phenylalanin und 5 % L-Tyrosin ergänzt wurde. Wegen schädlicher Wirkungen wurde kurz vor der Paarung auf 3 % DL-Phenylalanin und 3 % L-Tyrosin reduziert!! Die Diäten wurden bis zur Geburt der Nachkommen gegeben. Die Aktivität der Muttertiere wurde vor der Paarung und 4 Wochen nach dem Werfen je 1o Minuten lang im open-field mit Photozellen bestimmt. Die Nachkommen wurden mit 35 bis 4o Tagen an 2 aufeinander folgenden Tagen je für 1o Minuten im open-field getestet. Zwischen dem 5o. und 6o. Lebenstag erhielten sie nach 24 Stunden Futterentzug 3 vorläufige trials im Hebb-Williams-maze, danach begann das eigentliche Testen der 6 verschiedenen Probleme.
Die Mütter waren 4 Wochen nach der Geburt (also 4 Wochen nach Absetzen der Phenylalanin-reichen Diät) aktiver als die Kontrollen.
Die Nachkommen der Phenylalanin-Tiere zeigten im open-field niedrigere Aktivität als die Kontrollen. Im Hebb-Williams-maze irrten sich alle Tiere gleich oft, doch brauchten die Phenylalanin-Tiere länger, das Kriterium zu erreichen.

THURMOND, J.B. et al. 198o
8o 42 oder 84 Tage alte männliche CF-1-Mäuse bekamen eine 12 %ige Casein-Diät, die mit O; 1; 2 oder 4 % L-Phenylalanin ergänzt wurde. Alle Diäten waren isokalorisch. Nach 2 Wochen Diät wurde 5 Minuten lang die lokomotorische Aktivität im open-field bestimmt.
Nur die Tiere, die 1 % L-Phenylalanin bekommen hatten, zeigten eine erhöhte lokomotorische Aktivität.
Wurden bei sonst gleichem Procedere die Diäten 6 Wochen lang gegeben, so unterschieden sich die Tiere aller Behandlungsgruppen in ihrer lokomotorischen Aktivität im open-field nicht voneinander.

MARX, M.H. 1948
125 Wistar-Ratten wurden mit 28 Tagen entwöhnt und erhielten danach täglich per Schlundsonde 1 ml destilliertes Wasser mit O oder 2oo mg Glycin. Standardfutter und Wasser waren ad lib.. Nach 4 Wochen Behandlung mussten die Tiere aus einem modifizierten Stone-multiple-T-water-maze entfliehen.
Die Tiere unterschieden sich weder im Erlernen noch im Wiedererlernen voneinander.

THURMOND, J.B. et al. 198o
4o 42 oder 84 Tage alte männliche CF-1-Mäuse erhielten eine 12 %ige Casein-Diät supplementiert mit O oder 4 % L-Leucin. Beide Diäten waren isokalorisch. Nach 2 Wochen Diät wurde 5 Minuten lang die lokomotorische Aktivität im open-field bestimmt.
Die Tiere beider Gruppen unterschieden sich in ihrer lokomotorischen Aktivität nicht voneinander.
Auch wenn die Diäten bei sonst gleichen Bedingungen 6 Wochen lang gegeben wurden, ergaben sich keine Unterschiede in der lokomotorischen Aktivität.

THURMOND, J.B. et al. 198o
6o 42 oder 84 Tage alte männliche CF-1-Mäuse erhielten eine 12 %ige Casein-Diät ergänzt mit O; 0,5 oder 1 % L-Tryptophan. Alle Diäten waren isokalorisch. Nach 2 Wochen Diät wurde 5 Minuten lang die lokomotorische Aktivität im open-field bestimmt.
Alle Tiere unterschieden sich in ihrer lokomotorischen Aktivität nicht voneinander.

Wurden die entsprechenden Diäten 6 Wochen lang gegeben, so ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede in der lokomotorischen Aktivität.

III.2.2.2 Fette

Für die Haltung von Ratten bzw. Mäusen wird folgender Fettgehalt des Futters empfohlen bzw. ist in käuflichem Futter enthalten:

Fettgehalt des Futters (in %)		Autor bzw. Hp
2	(Rohfett)	DREPPER,K. et al. 1972 in KÖHLER,D. et al. 1978
3	(Rohfett)	Altromin-Kontroll-Diät C 1000
4	(Rohfett)	Altromin-Standard-Haltung 1320
4		Herilan MRH-Alleinfutter
5		ROGERS, A.E. 1979
Der Linolsäure-Bedarf beträgt 0,3		

Für die Zucht von Ratten bzw. Mäusen gelten folgende Empfehlungen für den Fettgehalt des Futters:

Fettgehalt des Futters (in %)		Autor bzw. Hp
3 - 5	(Rohfett)	DREPPER,K. et al. 1972 in KÖHLER, D. et al. 1978
5	(0,3 essentielle FS)	BAKER, D.E.J. 1979
5	(Rohfett)	Altromin Standard-Zucht 1310
6	(Rohfett)	Herilan MRH-Zucht

Fettfreies Futter verminderte bei Ratten das Lernen im maze. Wurde fettreiches Futter bezüglich gesättigter/ungesättigter oder kurz-/mittelkettiger Fettsäuren variiert, so zeigten die Ratten unveränderte oder erniedrigte Exploration, das Lernen war verbessert oder verschlechtert.

CALDWELL, D.E. et al. 1966
2o 8o bis 9o Tage alte Wistar-Ratten erhielten vom 1. Tag der Tragzeit an und bis zum Ende derselben fettfreies Futter mit Vitaminergänzung oder Standardfutter ad lib.. Während der Säugzeit erhielten alle Tiere Standardfutter. Die Würfe wurden nach der Geburt auf 9 Tiere reduziert und mit 21 Tagen entwöhnt. Mit 5o Tagen wurden die Tiere an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Lashley III-maze getestet.
Die Nachkommen der fettfrei ernährten Muttertiere wogen bei der Geburt weniger als die Kontrollen; mit 21 Tagen unterschieden sie sich im Gewicht nicht mehr von den Kontrollen.
Nur am 2. und 3. Tag lernten die Nachkommen der fettfrei ernährten Mütter langsamer als die Kontrollen.

CAFFREY, B. et al. 1971
In einer Doppelblindstudie wurden 3o 21 Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten zufällig in eine der 5 Gruppen eingeteilt: Casein-Diät mit 5 % Fett; Casein-Diät mit 2 % Fett; hochgesättigte Fett-Diät (1o %) aus Kokosnussöl; hochungesättigte Fett-Diät (1o %) aus Maisöl oder Cholesterin-reiches Futter mit 1 % reinem Cholesterin zu Kokosnussöl hinzugefügt. Die Tiere erhielten das jeweilige Futter 3o Tage lang ad lib.. Anschliessend wurden die Tiere an 3 aufeinanderfolgenden Tagen drei verschiedenen Tests unterzogen. Die Emotionalität wurde 5 Minuten lang in einem open-field bestimmt. Dann wurden die Tiere nach 24-stündigem Futterentzug in einer Skinner Box getestet. Schliesslich mussten sie aus einem wassergefüllten Y-maze entfliehen.
Die Tiere aller Gruppen unterschieden sich in ihrem Körpergewicht nicht voneinander.
In der open-field-Emotionalität unterschieden sich die Tiere nicht voneinander. Ratten, die 2 % Fett im Futter bekommen hatten oder die ungesättigte Fett-Diät, lernten in der Skinner Box besser und schlecht im maze. Die Tiere, die die hochgesättigte Fett-Diät bekommen hatten, lernten in der Skinner Box dürftig und im maze gut.

BORGMAN, R.F. et al. 1975
Charles-River-Ratten erhielten während Trag- und Säugzeit Standardfutter, gereinigtes fettfreies Futter (enthielt 2o % Protein und die essentiellen Vitamine und Minerale), gereinigtes fettfreies Futter mit 2o % Kakaobutter supplementiert oder gereinigtes fettfreies Futter mit 2o % Färberdistelöl. Am 1. Lebenstag wurden die Würfe auf 2 männliche und 2 weibliche Tiere reduziert. Die Nachkommen wurden mit 3 Wochen entwöhnt und bekamen dann Standardfutter und Wasser ad lib.. Ab der 4.Woche wurden 4 Wochen lang die exploratorische Aktivität in einem activity meter und das avoidance-Lernen in einem T-maze bestimmt.
Bei der Geburt waren die Tiere, deren Mütter das fettfreie Futter erhalten hatten, kleiner und wuchsen dann langsamer als alle anderen Nachkommen.
Die exploratorische Aktivität der Kakaobutter-Tiere war geringer als die aller anderen Nachkommen, wobei bei den männlichen Nachkommen die fettfrei und die mit Distelöl ernährten Tiere eine geringere Exploration zeigten als die Kontrollen; bei den weiblichen Nachkommen unterschieden sich fettfrei, mit Distelöl ernährte und Kontrollen in ihrer exploratorischen Aktivität nicht. Im T-maze lernten die Nachkommen der mit Kakobutter gefütterten Mütter schneller als alle anderen Tiere, die

sich hierin nicht unterschieden; mehrere der mit Standardfutter oder der fettfrei ernährten Tiere erlernten die avoidance-Aufgabe nicht.

LIU, Y.-L. et al. 1977
22o bis 24o g schwere Charles-River-Ratten bekamen während der Trag- und Säugzeit gereinigtes Futter ad lib., das 2o % Fett enthielt, entweder in Form von Butter (kurzkettige Fettsäuren), Butter und Schweineschmalz in gleicher Mischung (mittelkettige FS) oder als Färberdistelöl (mehrfach ungesättigte FS). Wasser war ad lib.. Die Würfe wurden einen Tag nach der Geburt auf je 2 männliche und weibliche Tiere reduziert. Nach der Entwöhnung bekamen die Nachkommen Standardfutter. Von der 4. bis zur 2o. Woche kamen die Tiere von Montag bis Freitag täglich 5 mal in den T-maze, einmal in das activity meter und einmal in die open-field-box.
Mit 15 bis 16 Wochen lernten die Nachkommen, deren Mütter Färberdistelöl erhalten hatten, im T-maze schlechter, sie zeigten eine geringere avoidance- und eine höhere Fluchtantwort als die Tiere der beiden anderen Gruppen. Die Inaktivitätszeit, die auf die Hör -Stimulation folgte, war bei den Tieren der Färberdistelöl-Gruppe länger als bei den anderen Nachkommen. Die drei Diäten hatten keinen Einfluss auf die Exploration der Nachkommen; die weiblichen Tiere zeigten jedoch eine höhere Exploration als die männlichen.

III.2.3 Vitamine, Minerale und Spurenelemente

III.2.3.1 Vitamine

Vitamin A

Für die Haltung von Ratten wird folgender Vitamin A-Gehalt des Futters empfohlen bzw. ist in käuflichem Futter enthalten:

Vitamin A-Gehalt im Futter (IE/kg Futter)	Autor bzw. Hp
4 000	ROGERS,A.E.1979
5 000 - 15 000	DREPPER, K. et al. 1972 in KÖHLER, D. et al. 1978
10 000	Herilan MRH - Alleinfutter
15 000	Altromin Kontroll-Diät C 1000 u.-Standard-Haltung 1310
16 000	IMET-H 3 Haltungsdiät aus Jena (DDR) zit.in KÖHLER, D. et al. 1978

FARRIS et al. (1949 in JUNG, S. 1962) nennen als Tagesbedarf der Ratte 13,3 IE/kg KG Vitamin A oder 25-33,3 IE/kg KG Carotin. LANG, K. (1979) nennt je nachdem, ob für therapeutische Zwecke oder zur Erzielung optimaler Lebensbedingungen, 2o bis 4oo IE/kg KG/Tag Vitamin A.

Für die Zucht gelten folgende Zahlen:

Vitamin A-Gehalt im Futter (IE/kg Futter)		Autor bzw. Hp
4 000		BAKER,D.E.J. 1979
10 000 20 000	Normalfutter Fortified-Futter	Herilan MRH-Zucht
15 000		Altromin Standard-Zucht 1310

Als Vitamin A-Bedarf für die Fortpflanzung von Ratten nennt LANG, K. (1979) 1oo bis 4oo IE/kg KG/Tag.

Teratogene Veränderungen bei Ratten finden sich nach LANG,K. (1979) nach Vitamin A-Dosen über 32ooo IE/Tag; legt man ein Körpergewicht von 2oo g zugrunde, so entspricht dies rund 15oooo IE/kg KG/Tag.
VORHEES, C. V. (1974) fand nach oraler Gabe von 1ooooo IE/kg KG Vitamin A an die Muttertiere hohe Mortalitäten bei den Nachkommen (mehr als 9o%), was andere Autoren, die diese oder eine höhere Dosis gaben, nicht beobachteten.
Nach BUTCHER, R.E. et al. (1972a) führen bei Ratten wiederholte tägliche Dosen von 125ooo IE/kg Vitamin A zu ZNS-Missbildungen, wobei die sensibelste Phase zwischen dem 7. und dem 1o. Tag der Tragzeit zu liegen scheint.
Nach HUTCHINGS, D.E. et al. (1974) führt Vitamin A-Übermass (Dosis nicht angegeben) während der Embryonalphase vor Schliessung des Neuralrohres typischerweise zum Exencephalus, einer letalen ZNS-Missbildung. Die gleiche Behandlung während der frühen Fetalzeit führt zu einer nicht letalen Schädigung des sich entwickelnden cerebralen Cortex. Zusätzlich besteht eine allgemeine Wachstums- und Entwicklungsverzögerung, eine verringerte Hirngrösse und eine Verhaltensverschlechterung, die durch verringertes Lernen charakterisiert ist.

Bei Versuchen im eigenen Institut von JACOB, R. (1981) zeigten sich schon nach Gabe von 8oooo IE/kg KG/Tag am 8., 9. und 10. Tag der Tragzeit bei 4o% der Nachkommen schwere Missbildungen wie offene Schädeldecke und Anophthalmie.

Die im Zusammenhang mit der Untersuchung von Verhaltensparametern verwendeten Dosen liegen im Bereich von 1oooo bis 1 5ooooo IE/kg KG Vitamin A; überraschenderweise berichten nur wenige Autoren über das Auftreten von bei der Geburt sichtbaren Missbildungen (vgl. die Tabelle 35). Möglicherweise ist nicht nur der Applikationszeitpunkt während der

Trächtigkeit von Bedeutung, sondern auch die Verfügbarkeit verschiedener Zubereitungen.

Je nach Dosis, Applikationszeitpunkt und -dauer, Testmethode und -zeitpunkt waren die motorische und die open-field-Aktivität der Ratten vermindert oder erhöht. Das Erlernen der verschiedenen maze- oder discrimination-Aufgaben war verschlechtert, verbessert oder unverändert (vgl. die Tabelle 35 und die abstracts).

Erhielten 3 Monate alte Ratten 9 Wochen lang Vitamin A-freies Futter, so waren Laufrad- und open-field-Aktivität sowie das avoidance-Lernen unverändert (vgl. den abstract von GEWACKE, M.A. et al. 1977).

Vitamin E

Für die Haltung von Ratten wird folgender Vitamin E-Gehalt des Futters empfohlen bzw. ist in käuflichem Futter enthalten:

Vitamin E-Gehalt (in ppm)	Autor bzw. Hp
ca. 8	IMET-H 3 Haltungsdiät aus Jena (DDR) zit. in KÖHLER, D. et al. 1978
3o	LANG, K. 1979
ca. 38	ROGERS, A.E. 1979
6o - 15o	DREPPER, K. et al. 1972 in KÖHLER, D. et al. 1978
75	Altromin Standard-Haltung 132o
15o	Altromin Kontroll-Diät C 1ooo
15o	Herilan MRH-Alleinfutter

Für die Zucht gelten folgende Zahlen:

Vitamin E-Gehalt (in ppm)		Autor bzw. Hp
30		BAKER, D.E.J. 1979
75		Altromin Standard-Zucht 1310
150	Normalfutter	Herilan MRH-Zucht
200	Fortfied-Futter	

Erhielten 3 Monate alte Ratten zusätzlich zum Futter 50 oder 100 mg Vitamin E, so war das Lernen verbessert (vgl. den abstract).

Für die beiden anderen fettlöslichen Vitamine D und K fanden sich in der Literatur keine Angaben bzgl. Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten.

Tabelle 35:

Einfluss oraler Vitamin A-Gaben auf Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten von Ratten

Vitamin A (IU/kg KG) (Gesamt-Dosis)	Applikation u. -zeitpunkt während der Tragzeit	Teratogenität	Resultat	Autor
1 x ca. 75oooo 1 x ca.15ooooo	S 9. Tag	– +	Aktivität ↓ Lernen ↓	MALAKHOVSKII, V.G.1969
1 x ca. 75oooo 1 x ca.15ooooo	S 9. Tag	– +	Aktivität ↓ Lernen ↓	MALAKHOVSKII, V.G.1971
3 x 1ooooo	S 8.-1o. Tag	–	Lernen ↓	BUTCHER,R.E. et al.1972a
2 x ca. 3ooooo	S 14. u.15. Tag	(+)	Lernen ∅ oder ↓	HUTCHINGS, D.E.et al.1973
2 x ca. 45oooo	S 17.u.18. Tag	–	Lernen ↓	HUTCHINGS,D.E. et al.1974
3 x 1oooo 3 x 25ooo 3 x 4oooo 3 x 1ooooo	S 8.-1o. Tag (fast 1oo% Mortalität)	– – – +	Lernen ↓	VORHEES,C.V. 1974
3 x 8oooo	S 8.-1o. Tag 11.-13. Tag 17.-19. Tag	 – – –	Aktivität ↑ Lernen ↓ Lernen ↓ Lernen ↑	VORHEES,C.V. et al.1978
14 x 4oooo	S 7.-2o. Tag	–	Aktivität ↑ Lernen ↓ oder ↑	BUTCHER,R.E. et al.1979b

S = Schlundsonde
\+ = teratogen (in diesem Zusammenhang: somatische Missbildungen)
– = keine Teratogenität
∅ = unverändert im Vergleich zu den Kontrollen

MALAKHOVSKII,V. G. 1969
12o bis 2oo g schwere Ratten erhielten am 9. Tag der Tragzeit per Schlundsonde O; 15o ooo oder 3oo ooo IU/Tier Vitamin A. Bei den 1 Monate alten Nachkommen wurde eine Stunde lang die motorische Aktivität in einer Aktivitätskammer bestimmt, ferner die shock avoidance performance.
Nach 3oo ooo IU Vitamin A während der Tragzeit zeigten 3o % der Nachkommen Gehirnmissbildungen. Nach 15o ooo IU Vitamin A unterschieden sich die Feten in Gewicht, Wurfgrösse und äusserlichem Aussehen nicht von den Kontrollen.
Die Nachkommen, deren Mütter einmal 15o ooo IU Vitamin A bekommen hatten, zeigten weniger motorische Aktivität und lernten schlechter als die Kontrollen.

MALAKHOVSKII,V. G. 1971
16o bis 22o g schwere Ratten erhielten am 9. Tag der Tragzeit per Schlundsonde O; 15o ooo oder 3oo ooo IU/Tier Vitamin A. Bei den 1 Monate alten Nachkommen wurden die motorische Aktivität in einem Aktivitätskäfig und die shock avoidance performance untersucht.
Nach 3oo ooo IU Vitamin A hatten 3o % der Feten Meningozele.
Nach Gabe von 15o ooo IU Vitamin A unterschieden sich die Nachkommen weder im Aussehen, Gewicht noch Wurfgrösse von den Kontrollen.
Die 15o ooo IU Vitamin A-Tiere zeigten mit einem Monat geringere motorische Aktivität und erlernten die avoidance schlechter als die Kontrollen.

BUTCHER, R. E. et al. 1972 a
1o Sprague-Dawley-Ratten bekamen am 8., 9. und 1o. Tag der Tragzeit per Schlundsonde Maisöl mit O oder 1oo ooo IU/kg KG Vitamin A. Einige Nachkommen wurden vom 1. Lebenstag an kreuzgesäugt. Mit 21 Tagen wurden alle Nachkommen entwöhnt. Mit 5o Tagen wurde die Schwimmfähigkeit in einem straight channel bestimmt, und an 3 aufeinanderfolgenden Tagen mussten die Tiere aus einem mit Wasser gefüllten multiple T-maze entfliehen.
Die Schwimmschnelligkeit war bei allen Tieren gleich. Die Nachkommen der Mütter, die Vitamin A bekommen hatten, lernten im T-maze schlechter als die Kontrollen. Weder das Kreuzsäugen noch das Geschlecht des Nachkommen beeinflussten die Lernfähigkeit.

HUTCHINGS, D.E. et al. 1973
3o 19o bis 21o g schwere Wistar-Ratten erhielten am 14. und 15. Tag der Tragzeit per Magensonde Trägersubstanz mit O oder 6o ooo USP units Vitamin A. Daneben gab es noch eine zweite nicht behandelte Kontrollgruppe. 4 bis 5 Stunden nach der Geburt wurden die Würfe auf 12 Tiere reduziert, Würfe mit weniger als 8 Tieren wurden vom weiteren Versuch ausgeschlossen. Die Nachkommen wurden bis zur Entwöhnung mit 23 Tagen von nichtbehandelten Ratten gesäugt. Bei zufällig ausgewählten männlichen Nachkommen wurde mit 75 Tagen die operant discrimination in einer Box mit Hebel untersucht, danach die Hör-discrimination.
Mit 23 Tagen waren die Vitamin A-Nachkommen leichter als die Kontrollen. Histologisch zeigte sich bei den Vitamin A-Tieren eine Abnahme der Gehirngrösse.
Die operant discrimination erlernten Vitamin A-Tiere und Kontrollen

gleich gut, die Hör-discrimination lernten die Vitamin A-Tiere schlechter als die Kontrollen.

HUTCHINGS, D. E. et al. 1974
3o 19o bis 21o g schwere Wistar-Ratten erhielten am 17. und 18. Tag der Tragzeit per Magensonde Träger mit O oder 9o ooo USP units Vitamin A. Eine weitere Kontrollgruppe blieb unbehandelt. 4 bis 5 Stunden nach der Geburt wurden die Würfe auf 12 Tiere reduziert, Würfe mit weniger als 7 Nachkommen wurden entfernt. Alle Nachkommen wurden von nichtbehandelten Müttern bis zum 23.Tag gesäugt. Bei 16 zufällig ausgewählten männlichen Nachkommen wurde mit 65 bis 7o Tagen nach 23 Stunden Wasserentzug die operant discrimination in einer lever-box und danach die Hör-discrimination bestimmt.
Die Vitamin A-Nachkommen unterschieden sich weder im Gewicht noch in der Hirngrösse von den Kontrollen.
Die Vitamin A-Tiere lernten beide discrimination Aufgaben langsamer als die Kontrollen.

VORHEES, C. V. 1974
32 Fischer-Ratten erhielten am 8., 9. und 1o. Tag der Tragzeit - bei Futter und Wasser ad lib. - per Schlundsonde Saline mit O; 1o ooo; 25 ooo; 4o ooo oder 1oo ooo IU/kg KG Vitamin A-Palmitat. Eine weitere Kontrollgruppe wurde nicht mit der Schlundsonde gefüttert. Alle Nachkommen wurden mit 21 bis 25 Tagen entwöhnt. Vom 7o. bis 72. Lebenstag wurde je 3 Minuten lang die Aktivität im open-field während der Helligkeitsphase beobachtet. Vom 73. bis 77. Tag hatten die Nachkommen je 25 avoidance trials während der Helligkeitsphase im vollautomatischen Y-maze mit Photozellen.
Die Behandlung mit 1oo ooo IU/kg KG Vitamin A tötete beinahe alle Nachkommen. Die drei niedrigeren Behandlungsgruppen unterschieden sich weder in Wurfgrösse noch in der Grösse der Nachkommen.
Im open-field waren unabhängig von der Behandlung die weiblichen Tiere aktiver als die männlichen. Die 1oo ooo IU/kg Vitamin A-Tiere waren im Vergleich zu beiden Kontrollen hypoaktiv. Im Y-maze zeigten alle Vitamin A-Tiere verringerte avoidance, verringerte Aktivität, erhöhte Latenz und schlechteres Unterscheidungslernen, was bei den 1oo ooo IU-Tieren am ausgeprägtesten war. Die Aufgabe im Y-maze ermöglichte aber keine Unterscheidung der Wirkung der drei niedrigeren Vitamin A-Dosen.

GEWACKE, M.A. et al. 1977
6o 9o Tage alte Sprague-Dawley-Ratten beiderlei Geschlechts erhielten 9 Wochen lang Standardfutter mit allen nötigen Vitaminen oder dasselbe Futter ohne Vitamin A ad lib.. Am Ende der 5. Woche wurde bei Futter und Wasser ad lib. 24 Stunden lang die Laufrad-Aktivität bestimmt. Ab der 7.Woche wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen exploratorische Aktivität und avoidance im open-field mit angebauter kleiner Box untersucht.
Die weiblichen Tiere waren im Laufrad aktiver als die männlichen. Vitamin A beeinflusste weder die Laufrad-Aktivität noch die Aktivität und die avoidance im open-field.

VORHEES, C. V. et al. 1978
6o Sprague-Dawley-Ratten erhielten entweder vom 5. bis 7.; 8. bis 1o.; 11. bis 13.; 14. bis 16. oder 17. bis 19. Tag der Tragzeit per Schlundsonde Lösungsmittel mit O oder 8o ooo IU/kg KG Vitamin A. Am 1. Tag wurden alle Würfe auf 8 bis 1o Tiere reduziert, und die Hälfte der Vitamin A und der Kontrollen wurde kreuzgesäugt. Ab dem 15. Lebenstag wurden die Nachkommen im T-maze getestet, wobei als Belohnung die Rückkehr zum Nest galt. Die Nachkommen wurden mit 22 Tagen entwöhnt und mit 3o Tagen wurde 24 Stunden lang die Aktivität im activity cage mit Photozellen bestimmt. Ab dem 5o. Tag wurde 4 Tage lang im Biel-multiple-T-water-maze getestet.
Nur die Tiere, die vom 11. bis 13. Tag der Tragzeit Vitamin A bekommen hatten, irrten im T-maze häufiger und brauchten länger, das Kriterium zu erreichen als die Kontrollen. Das Kreuzsäugen beeinflusste das Lernen im T-maze nicht.
Nur die Tiere, die vom 8. bis 1o. Tag der Tragzeit Vitamin A erhalten hatten, waren im photozell activity cage aktiver als die Kontrollen. Die anderen Gruppen unterschieden sich nicht voneinander. Das Kreuzfüttern hatte keinen Einfluss.
Vitamin A beeinflusste die Schwimmfähigkeit im Biel-water-maze nicht.
Die Tiere, die vom 8. bis zum 1o. oder vom 11. bis 13. Tag der Tragzeit Vitamin A bekommen hatten, irrten häufiger, und die Tiere, die vom 17. bis 19. Tag Vitamin A bekommen hatten, weniger als die Kontrollen.

BUTCHER, R. E. et al. 1979 b
Sprague-Dawley-Ratten erhielten täglich vom 7. bis 2o. Tag der Tragzeit per Schlundsonde Lösungsmittel mit O oder 4o ooo IU/kg KG Vitamin A-palmitat. Die Nachkommen wurden auf 12 Tiere pro Wurf reduziert und mit 21 Tagen entwöhnt. Mit 15 bis 17 Tagen wurde die Hälfte der männlichen und die Hälfte der weiblichen Tiere je 3 Minuten lang im open-field untersucht, bei der anderen Hälfte wurde die open-field-Aktivität an den Tagen 41 bis 43 bestimmt. Mit 45 Tagen hatten alle männlichen Tiere 4 alternation trials in einem non-reinforced T-maze. Mit 5o bis 53 Tagen wurden alle Männchen im Biel-water-maze getestet. Bei der Hälfte der männlichen Tiere wurde mit 65 bis 7o Tagen die active avoidance in einem Laufrad bestimmt; bei der anderen Hälfte zwischen dem 55. und 57. Tag die passive avoidance in einem zweikammrigen avoidance Apparat. An 2 aufeinanderfolgenden Tagen zwischen dem 6o. und 65. Lebenstag wurde bei allen Ratten die Zeit auf dem rotarod bestimmt.
Nach Vitamin A war vor der Entwöhnung das rearing im open-field erhöht. Nach der Entwöhnung waren ambulation, rearing, defecation im open-field und die avoidance im Laufrad nach Vitamin A höher als bei den Kontrollen. Die rotarod performance war bei den Vitamin A-Tieren schlechter.

ROSEN, A. J. et al. 1972
33 9o Tage alte männliche Holtzman-Ratten erhielten zuerst 2 Tage Standardfutter und Wasser ad lib.. Danach wurden sie in 14 Tagen auf 85 % ihres ad lib.-Gewichtes gebracht. Auf Grund des Gewichtes wurden sie in 3 Gruppen eingeteilt (!) und bekamen dann täglich stets vor der regulären Futterzeit 2,5 g einer feuchten Futtermischung mit 0; 5o oder 1oo mg dl-α-Tocopherolacetat. Nach 5 und 6 Tagen der Vitamin E-Diät wurden alle Tiere 25 Tage lang in einem straight alley runway mit Photozellen getestet.
Alle Tiere erhöhten während der trials ihre Laufgeschwindigkeit. Die 1oo mg Vitamin E-Tiere erreichten eine höhere Endgeschwindigkeit als die Kontrollen, die sich darin von den 5o mg Vitamin E-Tieren nicht unterschieden. Die 1oo mg Vitamin E-Tiere lernten schneller als die Kontrollen.

Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin und Folsäure

Für die Haltung von Ratten bzw. Mäusen werden folgende Thiamin-, Riboflavin-, Pyridoxin- und Folsäure-Gehalte des Futters empfohlen bzw. sind in käuflichem Futter enthalten (in ppm): x)

Thiamin	Riboflavin	Pyridoxin	Folsäure	Autor bzw. Hp
n.sp.	4	4	n.sp.	IMET-H 3 Haltungsdiät aus Jena (DDR) zit.in KÖHLER,D. et al. 1978
4	3	6	1	ROGERS,A.E.1979
n.sp.	n.sp.	6 - 7	n.sp.	BEATON,G.H.et al. 1965 in LANG,K. 1979
4 - 10	5 - 20	6 -15	5	DREPPER et al.1972 in KÖHLER,D.et al. 1978
n.sp.	n.sp.	7,8	n.sp.	DRISKELL,J.A.et al. 1976
18	12	9	2	Altromin Standard--Haltung 132o
2o	2o	15	1o	Altromin Kontroll--Diät C 1000
2o	3o	2o	5	Herilan MRH--Alleinfutter

FARRIS et al. (1949 zit. in JUNG, S. 1962) nennen als Bedarf der Ratte:

0,01 mg/Tag	Thiamin	
0,04 - 0,12 mg/Tag	Riboflavin	und
0,01 mg/Tag	Pyridoxin.	

x) n.sp. = nicht spezifiziert

Für die Zucht gelten folgende Empfehlungen (im Futter in ppm):

Thiamin	Riboflavin	Pyridoxin	Folsäure	Autor bzw. Hp
4	4	6	n.sp.	BAKER,D.E.J. 1979
18	12	9	2	Altromin Standard--Zucht 131o
20	30	20	5	Herilan MRH-Zucht: Normalfutter
3o	6o	3o	6	Fortified-Futter

FARRIS et al. (1949 in JUNG, S. 1962) nennen als Bedarf für die tragende bzw.säugende Ratte

0,12 mg/Tag Thiamin

und als Bedarf für die säugende Ratte

0,05 mg/Tag Pyridoxin.

Wurde bei Ratten nach der Entwöhnung Thiamin-Mangel durch Thiamin-freies oder Thiamin-armes Futter induziert, so zeigten die Tiere übereinstimmend verminderte lokomotorische Aktivität und verschlechtertes oder unverändertes Lernen im maze.
Die Nachkommen von Müttern, die während der Tragzeit Thiamin-armes Futter erhalten hatten, zeigten unverändertes maze-Lernen (vgl. die abstracts).

Welchen Einfluss bei Ratten ein Thiamin-Mangel, der sich schon in neurologischen Mangelzeichen wie Ataxie, Inkoordination, Opisthotonus und/oder schwerer Bradykardie äussert, auf die cerebralen ACh-Spiegel hat, bleibt widersprüchlich. Einige Autoren fanden erniedrigte, andere normale ACh-Spiegel im Gehirn (VORHEES, C.V. et al. 1977).

Riboflavin-Mangel äussert sich bei der Ratte u.a. in Degeneration des Nervengewebes, embryonalen Entwicklungsstörungen und in Wachstumsstörungen.
Im Gehirn kommt es bei Riboflavin-Mangel zu keinen Veränderungen im Coenzymgehalt und in den Aktivitäten der Apoenzyme (LANG, K. 1979).

Nachkommen, deren Mütter während der Trag- und Säugzeit Riboflavin-armes Futter bekommen hatten, zeigten im Photozell-runway erhöhte Aktivität, ihre Exploration war unverändert.
Bekamen Ratten nach der Entwöhnung Riboflavin-armes Futter, so war das avoidance-Lernen vermindert, das maze-Lernen jedoch unverändert (vgl. die abstracts).

Pyridoxalphosphat ist u.a. Coenzym der 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase, aber auch der DOPA-Decarboxylase (vgl. II.5, Seite 96).
So hatten Ratten, deren Mütter während der Tragzeit Pyridoxin-Mangelfutter bekommen hatten, bei der Geburt weniger Coenzym Pyridoxalphosphat im Gehirn. Die Wirkung des Pyridoxin-Mangels auf die Gehirn-Decarboxylasen wurden nur beobachtet, wenn die Muttertiere das Mangelfutter während der Tragzeit und bis zur Entwöhnung der Jungen bekommen hatten.
Und trotzdem soll Pyridoxin-Mangel nur den Serotonin-Stoffwechsel des Gehirns beeinflussen. So kam es nach Pyridoxin-Mangelfutter zur signifikanten Abnahme des Serotonin und 5-HIAA-Gehaltes im Gehirn (DAKSHINAMURTI, K. 1977; SOURKES, T.L. 1979), obwohl die Aktivität der Trp-Hydroxylase nicht signifikant verändert war. Der Catecholamin-Gehalt des Gehirns war nicht verändert (vgl. auch die folgende Tabelle 36).

Tabelle 36:
Einfluss von Pyridoxin-Mangel auf die Catecholamin-Gehalte im Gehirn (nach DAKSHINAMURTI, K. 1977)

Animal status	Body weight (g)	Brain monoamines (ng/g fresh brain)* Serotonin Untreated	Serotonin Pargyline treated	Norepinephrine Untreated	Norepinephrine Pargyline treated	Dopamine Untreated	Dopamine Pargyline treated
On B_6-def. diet	53.6 ± 3.0	339 ± 12[b]	589 ± 19[b]	253 ± 23[c]	652 ± 10[c]	447 ± 35[c]	627 ± 9[c]
On B_6-suppl. diet (*ad lib*)	67.1 ± 5.4	370 ± 14	1,283 ± 49	416 ± 14	692 ± 23	492 ± 8	681 ± 24
On B_6-suppl. diet (restricted)	59.6 ± 1.3	359 ± 19	1,312 ± 32				

Dams were fed either the B_6-deficient or B_6-supplemented diet from the day of birth of the pups, and the pups were continued on the same diet after weaning. In one group the amount of B_6-supplemented diet fed was adjusted so that they were in the same weight range as B_6-deficient rats. All animals were sacrificed when they were 4 weeks of age. The monoamine oxidase inhibitor pargyline was injected intraperitoneally at a dose of 250 mg/kg 3 hr before sacrificing the animal for determination of brain monoamines.

*Values are means ± SD of eight rats in each group.

[b] $p < 0.005$ with respect to both B_6-supplemented rat pups.

[c] No statistical significance between values for B_6-supplemented and B_6-deficient groups.

Dies ist auch der Grund, warum bei Minimal Brain Dysfunction grosse Mengen Pyridoxin (bis zu 5o mg/Tag) verschrieben wurden, obwohl über die Wirkung dieser Megadosen Pyridoxin auf den Gehirn-Amin-Metabolismus nichts bekannt ist.

Nach LANG, K. (1979) sind beim Pyridoxin-Mangel ausser den serotoninergen andere Mechanismen betroffen. So führt bei den meisten Säugern und auch beim Menschen Pyridoxin-Mangel zu Störungen in der Funktion des ZNS, die sich als Ataxie, Paresen und epileptoiden Krämpfen äussern. Diese anatomischen und funktionellen Veränderungen im ZNS beruhen wahrscheinlich auf Störungen im Stoffwechsel der Glutaminsäure, ferner auf der mangelhaften Bildung von GABA, da Pyridoxalphosphat Coenzym der Glutamat-Decarboxylase ist.

Pyridoxin-Mangel wirkt bei Ratten teratogen, wobei die häufigsten Missbildungen Omphalocelen, Defekte im ZNS, Gaumenspalten und Milzhypoplasien sind.

Erhielten Ratten Pyridoxin-Mangelfutter während Trag- und Säugzeit, so zeigten die Nachkommen erhöhte, erniedrigte oder unveränderte runway-Aktivität und verbessertes oder unverändertes Lernen.
Erhielten die Ratten das Pyridoxin-Mangelfutter nach der Entwöhnung, so waren Laufrad- oder open-field-Aktivität unverändert oder erniedrigt, das Lernen war verschlechtert oder unverändert.
Mäuse zeigten nach verschiedenen Pyridoxin-Mengen im Trinkwasser keine Veränderung in ihrer open-field-Aktivität oder beim aktiven oder passiven Lernen (vgl. die Tabelle 37 und die abstracts).

Futter mit 1o bis 2oofachem Gehalt des RDA für Pyridoxin senkte oder liess die open-field- und runway-Aktivität von Ratten gleich, die Exploration war vermindert (vgl. den abstract von DRISKELL, J.A. et al. 1976).

Ratten, deren Mütter Folsäure-armes Futter bekommen hatten, (0,05 ppm statt der empfohlenen 1 bis 5 ppm), lernten im maze schlechter.
Folsäure-Mangel wird in dieser Versuchsanordnung wohl kaum vorgelegen haben, denn um bei der Ratte einen Folsäure-Mangel zu erhalten, muss man eine Folsäure-arme Diät füttern und gleichzeitig die Darmbakterien schädigen, z.B. durch Gabe von Sulfonamiden.
Ein Symptom von Folsäure-Mangel bei Tieren sind Missbildungen (LANG, K. 1979).

Nach Folsäure-reichem Futter zeigten entwöhnte Ratten schlechteres oder unverändertes Lernen (vgl. die abstracts).

Tabelle 37:

Einfluss von Pyridoxin-Mangeldiäten auf Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten von Nagern

Spezies	Diät	Dauer	Resultat	Autor
R	Pyridoxin-Mangeldiät	ab 21.Lebenstag	Lernen ↓	SLOANE,H.N. et al.1964
R	0 - 3 ppm Pyridoxin	ab 21.Lebenstag	Aktivität ↓	HOFF,L.A.et al.1968
R	0 - 6 ppm Pyridoxin	vor Paarung, Trag- u. Säugzeit u.danach	Aktivität ↑, ↓ oder ∅ Lernen ∅	DRISKELL,J.A. et al.1973
R	1 - 6 ppm Pyridoxin	vor Paarung, Trag- u. Säugzeit u.danach	Aktivität ∅ oder ↓ Lernen ∅	DRISKELL,J.A. et al.1974
R	Pyridoxin-Mangeldiät	ab 21. oder 42.Lebenstag	Lernen ↓ oder ∅	STEWART,C.N. et al.1975
R	Pyridoxin-Mangeldiät	ab 9o.Lebenstag	Aktivität ∅ Lernen ∅	GEWACKE,M.A. et al.1977
M	Pyridoxin-Mangelfutter	ab 9.Lebenswoche über Trinkwasser 3 - 15o µg/Tag Pyridoxin	Aktivität ∅ Lernen ∅	TUNNICLIFF,G. et al.1972

R = Ratten
M = Mäuse
∅ = unverändert im Vergleich zu den Kontrollen
↑ = erhöht " " " " "
↓ = erniedrigt bzw. verschlechtert im Vergleich zu den Kontrollen

POE, E. et al. 1939
2oo Ratten erhielten ab der 2. Lebenswoche 4 Wochen lang Standardfutter oder Thiamin-Mangelfutter (genaue Angaben fehlen). Mit 7 Wochen lernten sie in einem water maze, mit 13 Wochen erfolgte ein Retentionstest und unmittelbar danach lernten sie eine weitere maze Variante.
Die Thiamin-Mangeltiere lernten schlechter als die Kontrollen.

SCARPELLI, E.M. 1959
Charles-River-Ratten erhielten ab dem 1. Tag der Tragzeit und bis zum Ende derselben Kontrolldiät 1 (Standardfutter mit 3 mal die Woche Kohl oder Salat), Kontrolldiät 2 (Vitamin-freies Futter aus Sucrose, Casein, Erdnussöl und Salzen, dazu oral verabreicht die Mindestmengen an Vitaminen) oder Kontrolldiät 2 ohne Thiamin. Die Thiamin-Mangeltiere bekamen ab dem 2o. oder 21. Tag der Tragzeit wieder Standardfutter. Die Nachkommen der Kontrollen wurden von ihren jeweiligen Müttern gesäugt, die Thiamin-Mangeltiere von Müttern, die während der Tragzeit Standardfutter bekommen hatten. Alle Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt und bekamen dann Standardfutter. Bei zufällig ausgewählten Tieren aller Gruppen wurdenab dem 42. Lebenstag im modifizierten Hebb-Williams-closed-field-maze die 12 verschiedenen Probleme, jeweils nach 1o Stunden Futterentzug, getestet.
Zwei Würfe der Thiamin-Mangelgruppe überlebten nicht.
Die Thiamin-Mangeltiere unterschieden sich in der Anzahl der Irrtümer nicht von den Kontrollen.

VORHEES, C.V. et al. 1975
1o8 weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten ab dem 42. Lebenstag Thiamin-Mangelfutter ad lib.; dasselbe Futter mit 22o ppm Thiamin-HCl paargefüttert oder letzteres Futter ad lib. Um die Thiamin-Mangel- und die pair-feeding-Tiere wegen des Gewichtes anzugleichen, bekam in jedem Triplett das schwerste Tier Thiamin-Mangelfutter, das zweitschwerste wurde paargefüttert, und das leichteste erhielt das Thiamin-Futter ad lib..
Nach 4o Tagen des jeweiligen Futters wurde bei ausgewählten Tieren täglich die active avoidance in einer two-way shuttle-box bestimmt und dann auch noch während der akuten durch den Thiamin-Mangel hervorgerufenen neurologischen Phasen.
Vor Auftreten akuter neurologischer Symptome lernten die Thiamin-Mangeltiere die avoidance ebenso gut wie die anderen Tiere. Mit Beginn der neurologischen Zeichen war das avoidance Lernen der Thiamin-Mangeltiere verschlechtert.

JOLICOEUR, F. B. et al. 1979
6 männliche 275 bis 35o g schwere Sprague-Dawley-Ratten erhielten eine Thiamin-freie Diät. Da Hypophagie und Verlust des KG resultierten, bekamen die 6 Kontrollen nur so viel eines Standardfutters, wie die Thiamin-Mangeltiere gefressen hatten. Am 7., 14., 21., 27., 3o. und 33. Tag und täglich vom 35. bis zum 44.Tag wurde die lokomotorische Aktivität für je 2 Minuten in einem Aktivitätskäfig mit Photozellen bestimmt.
Zu Beginn des Thiamin-Mangels unterschieden sich die Mangeltiere nicht von den Kontrollen. Am 21. Tag waren die Thiamin-Mangeltiere weniger aktiv als die paargefütterten Kontrollen; dies liess sich auch am 33.Tag nachweisen, nicht aber am 27. Tag. Während der Tage 35 bis 44 verloren

die Thiamin-Mangeltiere den righting reflex, zeigten verschlechterte weight shift responses und starben schliesslich.

POE, E. et al. 1939

2oo Ratten erhielten ab der 2. Lebenswoche 4 Wochen lang Standardfutter oder Riboflavin-Mangelfutter (Genaue Angaben fehlen). Mit 7 Wochen wurden sie in einem water-maze getestet, mit 13 Wochen erfolgte ein Retentionstest und unmittelbar danach lernten sie eine weitere maze Variante.
Die Vitamin B_2-Mangeltiere lernten schlechter als die Kontrollen.

FORDYCE, M.K. et al. 1975

3o 2oo g schwere weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 2 Wochen vor der Paarung Grundfutter mit looo oder die Kontrollen mit 2667 ppm Riboflavin ad lib.. (Bei einer geschätzten täglichen Aufnahme von 15 g Futter entsprach dies 4o bzw. 15 µg Riboflavin pro Tag). Destilliertes Wasser war ad lib.. Während der Trag- und Säugzeit bekamen die Kontrollen 12o µg Riboflavin/Tag, die Mangeltiere weiterhin 15 µg. Einige Kontrollen wurden mit den Mangeltieren paargefüttert; einige der Mangeltiere bekamen nach dem Werfen Kontrollfutter. Von jeder Mutter wurden 8 Nachkommen gesäugt, wobei möglichst viele männliche Tiere sein sollten. Die Verhaltenstests wurden nur bei den männlichen Nachkommen durchgeführt. Sie erhielten nach der Entwöhnung dieselbe Diät, die ihre Mütter vor der Paarung erhalten hatten.Eine Ausnahme bildete eine Gruppe,deren Mütter das Mangelfutter bekommen hatte und die jetzt die Kontrolldiät bekamen. Die Nachkommen, deren Mütter Kontrollfutter mit den Mangeltieren paargefüttert erhalten hatten, wurden mit Nachkommen von Mangelfuttermüttern oder mit Nachkommen, die nach der Entwöhnung Mangelfutter erhalten hatten, paargefüttert.
Ab dem 6o. Lebenstag wurden die Nachkommen 14 Tage lang je 15 Minuten in einem runway mit Photozellen untersucht.
Die Tiere, die stets das Riboflavin-Mangelfutter bekommen hatten, waren mit 6o Tagen aktiver als die anderen Tiere. In ihrem exploratorischen Verhalten unterschieden sich die Tiere der 6 Behandlungsgruppen nicht.

GOODWIN, S. et al. 1976

2o 28 Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten bekamen 48 Tage lang Futter mit 0,8; 1,2; 1,6 oder (die Kontrollen) 4,8 ppm Riboflavin ad lib.. Auch das Trinkwasser war ad lib.. Ab dem 76. Lebenstag wurde die lever-pressing response in einer standard operant chamber in 3 dreistündigen Sitzungen mit jeweils 4 tägiger Unterbrechung getestet. Nach der letzten Sitzung erhielten die Tiere 5 Wochen lang Kontrollfutter, wonach dieselben Tests durchgeführt wurden und ferner die discrimination shock avoidance in einer shuttle-box. Nach den 3 rehabilitation tests gab es 4 Wochen Standardfutter, wonach eine letzte Testsitzung erfolgte.
Die Tiere, die das Riboflavin-ärmste Futter bekommen hatten, erlernten die avoidance bar pressing response nicht. Nach der Riboflavin-Rehabilitation lernten diese Tiere die avoidance auch nicht. Alle Tiere, die im ersten Versuchsabschnitt geantwortet hatten, zeigten nun höhere Vermeidungsraten und geringere Fluchtreaktionen. In der ersten

Sitzung in der shuttle-box zeigten die Riboflavin-Mangeltiere weniger shock avoidance responses als die Kontrollen; in der zweiten Sitzung unterschieden sich alle Tiere hierin nicht mehr.

SLOANE,H.N. et al. 1964
Mc Collum-Ratten wurden mit 21 Tagen entwöhnt und erhielten Pyridoxin-Mangelfutter ad lib. oder dasselbe Futter mit 3o ppm Pyridoxin-HCl ad lib. oder von letzterem nur so viel, das die Tiere gleich schwer wie die Mangeltiere blieben. Ab der 12. Woche wurde in einer Foringer Box das Erlernen des Hebeldrückens, um einen elektrischen Schock zu vermeiden, untersucht und in einem weiteren Versuchsabschnitt wurde die Zeit bestimmt, bis das Tier den Hebel drückte, um mit Flüssigkeit verstärkt zu werden.
Die Pyridoxin-Mangeltiere lernten beide Aufgaben schlechter als die Kontrollen, die sich hierin nicht unterschieden.

HOFF, L.A. et al. 1968
13 entwöhnte männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 6o Tage lang Futter mit 0; 0,1; 0,3; 1 oder 3 ppm Pyridoxin. Die 22 Kontrollen erhielten dasselbe Futter mit grösseren Mengen an Pyridoxin (Angaben dazu fehlen) ad lib.. Die Aktivität der Tiere wurde 2 Tage lang kontinuierlich mit Ultraschall aufgezeichnet.
Die Tiere, die das wenigste Pyridoxin bekommen hatten, zeigten Gewichtsverluste. Pyridoxin-Mangel führte zu einer Aktvititätsabnahme im Vergleich zu den Kontrollen.
Die tägliche Aktivität als Funktion der Vitamin B_6-Aufnahme ergab eine Exponentialfunktion mit einem $I_{1/2}$-Wert von 0,8 µg Pyridoxin/Tag.

DRISKELL, J. A. et al. 1973
42 2oo g schwere weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 3 Wochen vor der Paarung und dann noch während Trag- und Säugzeit Futter mit 0; 1; 2; 3; 4; 5 oder 6 ppm Pyridoxin ad lib.. Nach der Geburt säugte jedes Muttertier 8 Nachkommen, davon möglichst viele männliche. Nach der Entwöhnung bekamen die Nachkommen dasselbe Futter wie ihre Mütter. Die Hälfte der männlichen Nachkommen jedes Wurfes wurde bei der Entwöhnung, die andere mit 13 Wochen getestet: An 14 aufeinanderfolgenden Tagen wurden je 15 Minuten lang Aktivität und Neugier in einem runway mit Photozellen, und das Lernen an 14 aufeinanderfolgenden Tagen in einem water maze bestimmt. Als Ausdruck der Emotionalität galt die Defäkationshäufigkeit.
Die Nachkommen der 0 ppm Pyridoxin-Gruppe überlebten nicht. Die eben entwöhnten Tiere unterschieden sich in ihrer Neugier nicht voneinander. Mit 13 Wochen jedoch war die Neugier der Tiere, die 1 oder 2 ppm Vitamin B_6 im Futter erhalten hatten, niedriger als bei den Tieren, die mehr Vitamin bekommen hatten. Insgesamt war mit 13 Wochen die Neugier höher als bei den eben entwöhnten Tieren. Bei den eben entwöhnten Tieren der 1 ppm-Gruppe war die Aktivität fast doppelt so hoch wie bei den anderen Gruppen. Mit 13 Wochen waren die Tiere, die die beiden niedrigeren Pyridoxin-Mengen bekommen hatten, weniger aktiv als die anderen Tiere.
Der Pyridoxin-Gehalt des Futters beeinflusste weder die maze performance

noch die Emotionalität der Tiere. Die eben entwöhnten Tiere lernten im maze besser als die älteren Tiere.

DRISKELL, J.A. et al. 1974
4o 22o g schwere weibliche Sprague-Dawley-Ratten bekamen 2 Wochen vor der Paarung Futter mit 1 ppm oder (die Kontrollen) 6 ppm Pyridoxin ad lib.. Die Mangel-Mütter erhielten das Pyridoxin-Mangelfutter noch 2 Wochen nach der Konzeption, die ganze Tragzeit oder bis eine Woche nach dem Werfen, bevor auch sie das Kontrollfutter bekamen. Die männlichen Nachkommen erhielten nach der Entwöhnung Futter, das genau so viel Pyridoxin enthielt, wie das, das ihre Mütter bekommen hatten. Nur eine Gruppe von Nachkommen, deren Mütter das Mangelfutter erhalten hatten, bekam Kontrollfutter. Mit 5o Tagen wurden 14 Tage lang hintereinander Neugier und Aktivität in einem runway mit Photozellen bestimmt. Nach je 23 Stunden Wasserentzug wurde 14 Tage lang hintereinander je 2o Minuten die tone discrimination in einem geräuschisolierten Käfig bestimmt. In einem weiteren Test wurde die timing response der Tiere in einer Box mit Hebel nach 23 stündigem Wasserentzug bestimmt.
In der allgemeinen Aktivität und in der tone discrimination unterschieden sich die Tiere aller Behandlungen nicht. Ratten, die das Pyridoxin-Mangelfutter erhalten hatten, und jene, die nach der Entwöhnung wieder ausreichend Vitamin B_6 bekommen hatten, zeigten im Vergleich zu den anderen Ratten geringere Neugier und andere Verteilung der timing responses.
Tiere, die auch nach der Entwöhnung weiterhin Mangelfutter bekommen hatten, hatten geringere Gehirn-Pyridoxalphosphat-Werte als jene, die vor oder ab der Entwöhnung wieder Vitamin B_6 erhalten hatten.

STEWART, C.N. et al. 1975
In 6 Versuchen erhielten insgesamt 2o8 männliche Charles-River-CD-Ratten nach der Entwöhnung mit 21 Tagen (in Versuch 6 erst ab 7.Woche) unterschiedlich lange Pyridoxin-Mangelfutter oder dasselbe Futter mit 3o ppm Pyridoxin-HCl. Alle Tiere wurden ad lib. gefüttert, ausser in Versuch 1, wo es eine paargefütterte Kontrolle gab.
In Versuch 1 wurde das jeweilige Futter 6 Wochen lang gegeben, dann wurde 6 Tage lang die avoidance response in einem runway mit Photozellen bestimmt. Die Pyridoxin-Mangeltiere lernten schlechter als die paargefütterten oder die ad lib.-Kontrollen.
In Versuch 2 wurde nach 3-,4-,5-oder 6-wöchiger Diät-Gabe getestet.Nur nach 5 und 6 Wochen Mangelfutter lernten die Tiere schlechter als die Kontrollen.
In Versuch 3 gab es die verschiedenen Futtermischungen 6 Wochen lang und dann wurden die Tiere so lang getestet, bis sie in 1o aufeinanderfolgenden trials 9 avoidance responses erreichten. Die Pyridoxin-Mangeltiere erreichten dieses Kriterium langsamer als die Kontrollen.
In Versuch 4 zeigte sich nach 6 Wochen des jeweiligen Futters, dass die Pyridoxin-Mangeltiere sowohl langsamer auf den Anfang des Schocks reagierten, als auch dem Schock langsamer entflohen als die Kontrollen.
In Versuch 5 gab es die jeweiligen Diäten ab der 7.Woche 7 oder 1o Wochen lang vor dem Test. Sowohl nach 7 als auch nach 1o Wochen unterschieden sich die Mangeltiere in der Zahl der avoidance responses nicht von den Kontrollen.

In Versuch 6 wurde nach 6 Wochen der jeweiligen Futtermischungen die passive avoidance in einem runway nach 23 stündigem Wasserentzug untersucht. In den preshock running times unterschieden sich beide Gruppen nicht. Die Pyridoxin-Mangeltiere erholten sich aber von dem einzigen elektrischen Schock schneller als die Kontrollen, was sich in ihren schnelleren running times zeigte.

GEWACKE, M.A. et al. 1977
6o 9o Tage alte Sprague-Dawley-Ratten beiderlei Geschlechts erhielten 9 Wochen lang Standardfutter mit allen nötigen Vitaminen oder dasselbe Futter ohne Vitamin B_6 ad lib.. Am Ende der 5.Woche wurde bei Futter und Wasser ad lib. 24 Stunden lang die Laufrad-Aktivität bestimmt. Ab der 7. Woche wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen Exploration und avoidance in einem open-field mit angebauter kleiner Box untersucht. Die weiblichen Tiere waren im Laufrad aktiver als die männlichen. Pyridoxin-Mangel beeinflusste weder die Laufrad-Aktivität noch die Aktivität und die avoidance im open-field.

TUNNICLIFF, G. et al. 1972
Je 5o männliche 9 Wochen alte C57Bl/6J-und DBA/2J-Mäuse wurden unter einem umgekehrten Tag-Nacht-Zyklus gehalten und bekamen Pyridoxin-Mangelfutter ad lib.. Über das Trinkwasser bekamen sie täglich 3; 15 oder 15o µg Pyridoxin-HCl (eine Pyridoxin-Zufuhr von 15 µg/Tag entspricht der über ein Normalfutter zugeführten Menge). Nach 4 Wochen der entsprechenden Diäten wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 5 Minuten lang die motorische Aktivität im open-field bestimmt, danach 5 Tage lang das active und das passive avoidance Lernen. Während dieser Tests erhielten die Tiere das entsprechende Futter weiter.
Trotz verschiedener Pyridoxin-Zufuhr unterschieden sich die Tiere weder in ihrer open-field Aktivität noch im activen oder passiven avoidance Lernen.

DRISKELL, J.A. et al. 1976
4o entwöhnte weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 16 Wochen lang Futter mit 14 oder 28 % Casein und je 7,8 (RDA); 78; 195; 78o oder 156o ppm Pyridoxin ad lib.. Destilliertes Wasser war auch ad lib.. Zwischen dem 1oo. und 113. Lebenstag wurden täglich die allgemeine Aktivität und die Exploration in einem alley runway, und zwischen dem 12o. und 126. Tag täglich das Verhalten im open-field bestimmt.
Die Tiere, die die 14 %ige Casein-Diät und die beiden höchsten Pyridoxin-Mengen im Futter bekommen hatten, zeigten eine niedrigere Gewichtszunahme als alle anderen Tiere.
Die allgemeine Aktivität und die Exploration der Tiere, die die 14 %ige Casein-Diät und die höchste Pyridoxin-Menge bekommen hatten, war geringer als die der anderen Tiere. Tiere, die die normale Protein-Diät und die beiden höchsten Pyridoxin-Dosen oder die die 28 %ige Casein-Diät mit der höchsten Vitamin B_6 -Menge bekommen hatten, zeigten selteneres stand-up.
In der Anzahl der betretenen Felder im open-field und in der Defäkation unterschieden sich die Tiere aller Behandlungen nicht voneinander.

WHITLEY, J. R. et al. 1951
Weibliche Ratten erhielten ab der Geschlechtsreife und während Trag- und Säugzeit Folsäure-armes Futter (0,05 ppm) oder Kontrollfutter. Die normal aussehenden Nachkommen wurden mit 4 Wochen entwöhnt und erhielten dasselbe Futter wie ihre Mütter noch bis zur 8. bis 10.Woche. Dann wurden sie 12 Tage lang in einem modifizierten Stone-multiple-T-water-maze getestet.
Die Tiere, die Folsäure-armes Futter bekommen hatten, lernten im maze schlechter als die Kontrollen.

BACHEVALIER, J. et al. 1978
30 entwöhnte, ca. 65 g schwere männliche Charles-River-Ratten erhielten 3 Wochen lang Standardfutter (1,7 ppm Folsäure), Folsäure-Mangelfutter (2 ppm Folsäure) oder Futter mit 100 ppm Folsäure ad lib.. Nach diesen 3 Wochen wurde die active avoidance in einer shuttle-box bestimmt.
Die 100 ppm-Folsäure-Tiere brauchten länger, die active avoidance zu erlernen. In der Fluchtlatenz unterschieden sich alle Tiere nicht.

Ascorbinsäure

Für die Haltung von Meerschweinchen werden folgende Ascorbinsäure-Gehalte im Futter empfohlen bzw. sind in käuflichem Futter enthalten (in ppm):

Ascorbinsäure-Gehalt	Autor bzw. Hp
1000	DREPPER, K. et al. 1972 in KÖHLER, D. et al. 1978
1000	Altromin Kontroll-Diät C 3000

MANNERING,W.J. (1949 zit. in LANG, K. 1979) nennt für ein Meerschweinchen von 250 bis 350 g einen Bedarf von 0,23 bis 50 mg und mehr/Tag.

Zucht-Futter für Meerschweinchen enthält folgende Ascorbinsäure-Gehalte (in ppm):

Ascorbinsäure-Gehalt	Autor bzw. Hp
1060	Altromin Standard-Diät C 3010 Herilan MS-Zucht:
2000	Normalfutter
3000	Fortified-Futter

Für die Ratte ist Ascorbinsäure nicht essentiell.

Ascorbinsäure ist Coenzym der Dopamin-β-Hydroxylase (vgl. II.5, Seite 96).

Beim Meerschweinchen führt Ascorbinsäure-Mangel zu einer signifikanten Entleerung von Ascorbinsäure aus dem Cerebellum; in Gehirngebieten, die normalerweise viel Catecholamin enthalten, kommt es zu keinen signifikanten Änderungen des Catecholamin-Gehaltes. So waren DA-Gehalt im Kleinhirn und NE-

Gehalt im Hypothalamus nach der Gabe von beinahe der 7 fachen Kontrolldosis von Ascorbinsäure beim Meerschweinchen nicht verändert.

Bei Mäusen beeinflusste eine hohe Dosis Ascorbinsäure den NE-Gehalt im Kleinhirn nicht; nach 5o bis 1oo mg/kg KG Dehydroascorbat waren die Gewebe - NE-Spiegel und der Gehirn-DA-Spiegel erhöht.

Ascorbinsäure-freies Futter hatte keinen Einfluss auf das maze-Lernen beim Meerschweinchen.

ADLARD, B.P.F. et al. 1974
13 männliche Meerschweinchen bekamen bis zur 9. Lebenswoche ausreichend Ascorbinsäure im Futter (Tag 0), danach Ascorbinsäure-freies Futter. Die Kontrollen bekamen dasselbe Futter und im Trinkwasser 1% Ascorbinsäure. Vom 16.Versuchstag an erhielten beide Gruppen täglich 6 mg/kg KG Ascorbinsäure p.o., womit die Kontrollen wenigstens 5oo mg/kg KG erhielten. Vom 46. bis 67. Tag wurde die räumliche discrimination in einem water-T-maze untersucht.
Die Vitamin C-Mangeltiere lernten im maze genau so gut wie die Kontrollen.

Über den Einfluss oraler Gaben der anderen wasserlöslichen Vitamine auf Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten von Nagern fanden sich keine Studien in der Literatur.

III.2.3.2 Minerale

Magnesium und Phosphor

Für die Haltung von Ratten werden folgende Magnesium- und Phosphor-Gehalte des Futters empfohlen bzw. sind in käuflichem Futter enthalten (in ppm):

Mg-Gehalt	P-Gehalt	Autor bzw. Hp
	450	IMET-H 3 Haltungsdiät aus Jena(DDR) zit. in KÖHLER,D. et al.1978
100 - 300	2200	LANG,K. 1979
400	4000	ROGERS,A.E. 1979
500	6500	Altromin Kontroll-Diät C 1000
500	7500	DREPPER,K. et al. 1972 in KÖHLER,D.et al.1978
2000	7000	Altromin Standard-Haltung 1320
4000	7000	Herilan MRH-Alleinfutter
	9000	Purina A Standard-Diät USA, zit.in LANG,K.1979

FARRIS et al. (1949 in JUNG,S. 1962) nennen als Bedarf der Ratte

4 mg/kg KG/Tag Mg und
35 - 45 mg/kg KG/Tag P.

Für die Zucht gelten folgende Angaben für die Mg- und P-Gehalte (im Futter in ppm):

Mg-Gehalt	P-Gehalt	Autor bzw. Hp
500	5000	BAKER,D.E.J. 1979
2000	7000	Altromin Standard--Zucht 1310
4000	7000	Herilan MRH-Zucht

Nahrungs-induzierter Mg-Mangel führt zu einer Entleerung der labilen Mg-Speicher im ZNS.
Der Mg-Gehalt der CSF wird durch ein aktives Transportsystem, das Magnesium aus dem Plasma in die CSF aufnimmt, innerhalb sehr enger Grenzen konstant gehalten. Während schwerer, anhaltender Hypomagnesiämie nimmt der Mg-Gehalt der CSF ab, sehr wahrscheinlich weil der Carrier desaturiert ist und die resultierenden Verluste mit den sehr niedrigen Zuflussmengen zum CSF nicht wieder auffüllen kann. Beim experimentell induzierten niedrigen Mg-Gehalt der CSF findet sich eine geringe, aber physiologisch bedeutende Abnahme des zellulären Mg im Gehirn. Denn zumindest bei der Ratte existiert in der Blut-Hirn-Schranke kein beweisbares Carrier-System für Magnesium. Die CSF ist also der Hauptlieferant für Mg, um entleerte Mg-Speicher im Gehirn und Rückenmark umgehend wieder aufzufüllen. Zusätzlich wird Magnesium aber auch langsam durch die Blut-Hirn-Schranke diffundieren. Die quantitative Bedeutung dieser beiden Transportwege ist noch nicht bekannt.

Eine akute Erhöhung des systemischen extrazellulären Mg beeinflusst das ZNS nicht, so lange die Blut-CSF-Schranke und die Blut-Hirn-Schranke intakt sind.

Die Funktionen von Magnesium bei der Exocytose potentieller zentraler Neurotransmitter und die postsynaptische Wirkung von Magnesium sind noch so gut wie ungeklärt.

Erste Befunde sprechen für eine Funktion von Magnesium bei der Synthese der Neurotransmitter: Für die Aktivierung der Tryptophan-5-Monooxygenase (vgl. auch II.5 ,Seite 100), dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Synthese von Serotonin, sind Mg und ATP nötig.
Die Aktivierung der Adenylat-Cyclase durch eine Sorte striataler DA-Rezeptoren hat eine erhöhte Affinität des Enzyms für Mg und Guanyl-Nucleotide zur Folge.

Die möglichen Änderungen im Metabolismus, in der Freisetzung und in der Aktivierung anerkannter oder hypothetischer zentraler Neurotransmitter bei Mg-Mangel-Tieren sind nicht im geringsten bekannt.
In ersten Versuchen fand man in den Mg-entleerten Gehirnen von Mg-Mangel-Ratten mit neurologischer Symptomatik unveränderte regionale Konzentrationen an NE, DA, Serotonin oder Taurin und den grossen AS (Ala, Glutamat, Glutamin, Asp , GABA, Gly, Thr) (CHUTKOW, J.G. 1981).

Schwerer Mg-Mangel bei der Ratte äussert sich u.a. in Übererregbarkeit und klonisch-tonischen Krämpfen. Histologisch wurden Veränderungen an den Purkinje-Zellen des Kleinhirns gefunden (LANG, K. 1979).

Erhielten junge Ratten Mg-armes Futter, so wurden sie hyperaktiv und lernten unverändert oder schlechter.
Erwachsene Ratten zeigten nach Mg-Mangel-Futter verringerte Lokomotorik und Exploration und unverändertes oder verbessertes Lernen (vgl. die abstracts).

Bei der einzigen bekannten Arbeit aus dem Jahre 1936, bei der wohl Phosphor-Mangel bestand, und zwar induziert durch Gabe von Beryllium, das mit der P-Resorption im Darm interferiert (keine Angabe über die prozentuale Resorptionshemmung!) unterschieden sich die "Phosphor-Mangel-Tiere" in ihrem maze-Lernen nicht von den Kontrollen (BERNHARDT, K.S. 1936).
Es bleibt offen, inwieweit hier die Toxizität von Beryllium geprüft wurde.

DALLEY, M.B. et al. 1975
1o 5o g schwere männliche Sprague-Dawley-Ratten bekamen während des 3-tägigen Trainings des avoidance bar-pressing Futter mit 15o,4 mg $MgCO_3$/ 1oo g Futter (entspricht 43,3 ppm Mg) ad lib.. Wasser war auch ad lib.. Danach bekam die Hälfte dieser Tiere 1o Tage lang weiterhin dieses Futter (paargefüttert zu den Mg-Mangeltieren), die anderen Tiere das gleiche Futter, aber ohne $MgCO_3$ ad lib.. Es wurde erneut 1o Tage das avoidance bar-pressing untersucht.
Die Mg-Mangeltiere lernten die avoidance schlechter als die Kontrollen.

In einem weiteren Versuch bei gleichem Futter und Test-Apparat wurde bei 2 männlichen Sprague-Dawley-Ratten die Auswirkung von alternierend Magnesium-Mangelfutter und Kontrollfutter auf das avoidance bar-pressing untersucht. Vor jeder Sitzung wurden die Serum-Mg-Gehalte der Tiere bestimmt.
Im Mg-Mangel drückten die Tiere den Hebel seltener; bei angestiegenem Serum-Mg wieder häufiger.

BUCK, D.R. et al. 1976
54 männliche entwöhnte Sprague-Dawley-Ratten bekamen Mg-Mangelfutter (55 ppm) oder dasselbe Futter mit zusätzlch 4oo ppm Mg. Zu Beginn und dann alle 2 Tage bis zum 14. Tag wurde der NEL (Aktivität, rearing und grooming, Defäkations- und Urinierhäufigkeit) jeweils zwischen 1o,3o Uhr und 11 Uhr in einer Glaskammer mit Drahtboden bestimmt.
Der NEL der Mg-Mangeltiere war am 8., 12. und 14. Tag erhöht.

In einem zweiten Versuch wurden 2o Ratten entsprechend ihres anfänglichen NEL eingeteilt. Diese zwei Gruppen bekamen 8 Tage lang Mg-Mangelfutter, danach wurden die Gruppen entsprechend ihres Serum-Mg-Gehaltes ausgeglichen. Eine Gruppe bekam dann 4 Tage lang Kontrollfutter paargefüttert mit den Tieren, die weiterhin Mg-Mangelfutter erhielten.
Die Tiere, die 4 Tage lang Kontrollfutter bekommen hatten, zeigten einen erniedrigten NEL.

LE PONCIN-LAFITTE, M. et al. 1981
Erwachsene Long-Evans-Ratten erhielten 21 Tage lang Mg-Mangelfutter (55 ppm) oder Kontrollfutter. Nach Bestehen eines 1o-tägigen Mg-Mangels wurden Exploration und Lokomotorik mit dem Optovarimex, die avoidance in einer one-way shuttle-box und das pole-climbing bestimmt.
Die Mg-Mangeltiere zeigten verringerte Exploration und Lokomotorik. In der shuttle-box avoidance unterschieden sie sich nicht von den Kontrollen. Im pole-climbing-Test waren sie besser als die Kontrollen.

BERNHARDT, K. S. 1936
49 Ratten wurden 4 Wochen lang von Müttern gesäugt, die Standardfutter bekamen. Nach der Entwöhnung erhielten die Nachkommen während des ganzen Versuches Kontrollfutter oder dasselbe Futter mit 1 % Beryllium, das die Phosphor-Resorption im Darm beeinträchtigt. Nach 6 Wochen dieses Futters erhielten die Tiere eine Woche lang 2o Schwimmtrials in einem Wassertank. Danach jeden zweiten Tag einen trial in einem water maze. Nach einem Monat wurden sie wieder in einem multiple-water-maze trainiert.
Die "Phosphor-Mangeltiere" unterschieden sich in ihrem maze Lernen nicht von den Kontrollen.

Aluminium

Oral zugeführtes Aluminium soll über die Bildung nicht absorbierbaren $AlPO_4$ die enterale Resorption von Phosphat vermindern (vgl. z.B. ONDREIČKA, R. et al. 1971).

Über die Wirkung von oral gegebenem Aluminium auf das Verhalten liegt nur eine einzige Studie vor. Hierbei wurde bis zu 165o mg/kg KG Al-Chlorid p.o. verabreicht, die orale LD_{5o} für Al-Chlorid für die Ratte beträgt nach HART et al. (1971 in VENUGOPAL,B. et al. 1975) 373o mg/kg KG (= 755 mg/kg KG Al).

BOWDLER, N.C. et al. 1979
60 60 Tage alte männliche Sprague-Dawley Ratten erhielten zweimal täglich per Schlundsonde insgesamt 0; 55o; 11oo oder 165O mg/kg KG $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ und zwar 21 Tage lang. Vor den Al-Gaben und nach 2 und 4 Wochen wurde je 1o Minuten lang die open-field-Aktivität bestimmt, daran anschliessend die rotarod-Balancefähigkeit. Vor dem Töten wurde noch in der shuttle-box getestet.
Alle Tiere unterschieden sich ih ihrem Verhalten nicht voneinander.

In einem zweiten Versuch bekamen je 15 60 Tage alte männliche Sprague-Dawley Ratten per Schlundsonde 0; 2oo; 400 oder 600 mg/kg KG Al-Chlorid, wieder auf zweimal am Tag aufgeteilt, diesmal aber 28 Tage lang. Die Tiere, die 4oo und 6oo mg/kg Al-Chlorid erhalten hatten, zeigten höhere open-field-Aktivität.
Alle Al-Tiere zeigten schlechtere rotarod-Balancefähigkeit.

III.2.3.3 Spurenelemente

Zink und Eisen

Für die Haltung von Ratten werden folgende Zink- und Eisen-Gehalte des Futters empfohlen bzw. sind in käuflichem Futter enthalten (in ppm):

Zn-Gehalt	Fe-Gehalt	Autor bzw. Hp
12	35	ROGERS,A.E. 1979
12	50	DREPPER,K. et al.1972 in KÖHLER,D.et al.1978
13,2	34	IMET-H 3 Haltungsdiät aus Jena (DDR) zit.in KÖHLER,D.et al.1978
20	170	Altromin Kontroll-Diät C 1000
50	150	Herilan MRH-Alleinfutter
70	135	Altromin Standard--Haltung 1320

FARRIS et al. (1949 in JUNG, S. 1962) nennen als Tagesbedarf der Ratte

0,04 mg Zn und
0,25 mg Fe.

Für die Zucht gelten folgende Angaben (im Futter in ppm):

Zn-Gehalt	Fe-Gehalt	Autor bzw. Hp
4	25	BAKER, D.E. J. 1979
50	150	Herilan MRH-Zucht
60	130	Altromin Standard--Zucht 1310

FARRIS et al. (1949 in JUNG, S. 1962) nennen als Bedarf der Ratte für die Zucht 5 mg/Tag Fe.

Zink ist für die Ratte essentiell für die Nukleinsäure- und Protein-Synthese. So war bei Ratten, die von Zn-Mangel-Müttern gesäugt worden waren, die spezifische Aktivität der Gehirn-DNA und von Protein reduziert (CALDWELL, D.F. 1973; HALAS,E.S. 1975; HORVATH, D.J. 1976).

Bei hochgradigem Zn-Mangel, z.B. wenn junge Ratten täglich mit dem Futter nur 2 bis 4 µg Zn aufnehmen, gehen sie innerhalb weniger Wochen zugrunde (LANG, K. 1979).

Die Angaben über den No-Effect-Level bei chronischer oraler Gabe löslicher Zinksalze schwanken für die Ratte zwischen 1,8 und 125 mg/kg KG Zn^{2+} (ABEL, J. et al. 1979).
LANG, K. (1979) gibt als Grenze für die Zink-Toxizität ab 0,5 % Zn im Futter an.

Bekamen Rattenmütter während der Tragzeit Zink-Mangel-Futter, so war die open-field-Aktivität der Nachkommen erniedrigt, das Lernen der verschiedensten Aufgaben war vermindert oder unverändert, wobei bei letzterem teilweise geschlechtsspezifische Unterschiede bestanden.
Bekamen entwöhnte Ratten Zink-Mangel-Futter, so waren die open-field-Aktivität verringert, das maze-Lernen unverändert oder verschlechtert und das avoidance-Lernen unverändert (vgl. die abstracts).

Die Tyr-Monooxygenase und die Trp-Monooxygenase benötigen Eisen (vgl. II.5, Seiten 96 u. 100).
Schwerer Fe-Mangel mit Reduktion des Blut-Hb auf weniger als die Hälfte des Kontrollwertes hatte auf die Tyr-Monooxygenase und die Trp-Monooxygenase im Rattenhirn keinen Einfluss.

Die Synthese von Serotonin und DA wurde nicht beeinflusst (YOUDIM, M.B.H. et al. 1976).

Erhielten Rattenmütter Fe-Mangel-Futter während der Tragzeit, so lernten die Nachkommen im maze gleich gut.
Erhielten die Ratten das Fe-Mangel-Futter während der Säugzeit und nach der Entwöhnung, so unterschieden sie sich in ihrer hole-board-Aktivität und der open-field ambulation nicht, im runway lernten die weiblichen Tiere genau so gut wie die Kontrollen, die männlichen schlechter.
Bei Gabe von Fe-Mangel-Futter an die entwöhnten Tiere waren Laufrad- oder ANIMEX-Aktivität verringert oder unverändert (vgl. die abstracts).

Inwieweit weitere Minerale und Spurenelemente Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten von Nagern beeinflussen, bleibt abzuwarten.
Für Calcium, Kupfer und Mangan sind von biochemischer Seite her mögliche Ansätze vorhanden. Testmethodische Überprüfungen stehen noch aus (vgl. auch OBERLEAS,D.et al.1972; BRUIN,A. de 1976).
So sollen Ca^{2+}-Ionen einen allosterischen Effekt auf die Tyr-Monooxygenase ausüben. (SOURKES, T.L. 1979).

Kupfer kann das Neurotransmitter-System direkt beeinflussen.
In vitro hemmt Kupfer die 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase.
Ferner ist Kupfer Bestandteil der Dopamin-β-Monooxygenase (vgl. auch II.5, Seite 96).
Bekamen Nachkommen von Cu-Mangel-Müttern während der Entwöhnung oder danach Kupfer-Mangel-Futter, so war der Catecholamin-Gehalt des Gehirns auf 25 bis 35 % reduziert.
Im Cu-Mangel ist die Aktivität der Tyr-Monooxygenase im Gehirn reduziert, obwohl Cu kein Cofaktor dieses Enzyms ist (SOURKES, T.L. 1979).

CALDWELL, D. F. et al. 197o
24 3o Tage alte männliche Harlan-Wistar-Ratten bekamen entweder Zinkmangelfutter (8 ppm Zn) ad lib. oder vom Kontrollfutter (7o ppm Zn) nur so viel, wie die gepaarten Mangeltiere tagszuvor gefressen hatten. Aqua dest. war stets ad lib.. Mit 78 Tagen begannen die Verhaltenstests. Auch während dieser Zeit gab es das entsprechende Futter weiter. An 3 aufeinanderfolgenden Tagen wurde je für 5 Minuten die open-field-Aktivität bestimmt. Danach erfolgte das one-way avoidance Lernen in einer platform box. Schliesslich wurde das Verhalten in einem modifizierten Lashley III-maze untersucht.
Alle Zn-Mangeltiere waren lethargisch und hatten reduziertes Körpergewicht.
Die Zn-Mangeltiere zeigten im open-field eine erhöhte Emotionalität, d.h. erniedrigte motorische Aktivität. Im maze liefen die Mangeltiere langsamer und irrten sich häufiger als die Kontrollen. Im conditioned avoidance Test unterschieden sich die Tiere nicht voneinander.

CALDWELL, D.F. et al. 1973
45 ca. 3,5 Wochen alte weibliche Harlan-Wistar-Ratten erhielten ein Zinkmangelfutter (15 ppm) oder dasselbe Futter, aber mit 7o ppm Zn. Futter und Wasser waren ad lib.. Im Alter von 14 Wochen wurden die Tiere gepaart, die Mütter bekamen weiterhin das entsprechende Futter. Die Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt und bekamen dann das Kontrollfutter mit 7o ppm Zn ad lib.. Ca. 5 Tage nach der Entwöhnung wurden die Mütter erneut gepaart und wie beschrieben weiterbehandelt. Dasselbe wurde noch mit einer dritten Tragzeit gemacht.
Bei den 45 Tage alten Nachkommen aller drei Würfe wurde 5 Minuten lang die motorische Aktivität im open-field bestimmt. Mit 55 Tagen wurde das Lernen in einem modifizierten Lashley III-water-maze und mit 6o bis 65 Tagen das avoidance learning in einer platform box untersucht.
Die Zn-Mangeltiere waren im open-field weniger aktiv als die Kontrollen. In der Antwortlatenz und in der Zahl der Irrtümer im maze unterschieden sich beide Gruppen nicht. Beim avoidance Lernen hatten die Zink-Mangeltiere eine längere response Latenz.

HALAS, E.S. et al. 1973 (≙ LOKKEN, P.M. et al. 1973)
6 Sprague-Dawley-Ratten erhielten nach dem Werfen Zink-Mangelfutter (weniger als 1 ppm Zn) und destilliertes Wasser; eine gleiche Menge Zink-Mangelfutter (Paarfütterung) und Wasser mit 5o ppm Zink, oder das Zink-Mangelfutter ad lib. und das Zink-angereicherte Wasser. Mit 21 Tagen wurden die Nachkommen entwöhnt und bekamen Standardfutter. Ab dem 44.Lebenstag wurde im Tolman-Honzik-maze trainiert.
Die Laufzeiten im maze waren bei allen drei Gruppen gleich. Die Tiere, die das Zink-Mangelfutter bekommen hatten, irrten häufiger als die Tiere der beiden Kontrollen, die sich in ihrer Lernfähigkeit nicht unterschieden.

HALAS, E.S. et al. 1975
15 Sprague-Dawley-Ratten bekamen zwischen dem 15. und 2o. Tag der Tragzeit Zink-Mangelfutter (< als 1 ppm Zn) und Spurenelement-freies Trinkwasser; eine der beiden Kontrollgruppen wurde mit der Zink-Mangelgruppe paargefüttert, während die andere das Zink-Mangelfutter ad lib. bekam. Das Trinkwasser für beide Kontrollen enthielt 5o ppm Zn. Vor und nach dem Zn-Mangel-Intervall bekamen alle Tiere Standardfutter ad lib., des-

gleichen die mit 21 Tagen entwöhnten Nachkommen. Mit 6o Tagen wurden je 1o männliche Nachkommen 3 Tage lang an die two-way shuttle-box gewöhnt, danach erfolgte 5 Tage lang ein avoidance conditioning in der shuttle-box.
Während der Eingewöhnung zeigten die Tiere aller drei Gruppen gleiches Verhalten.
Die Zink-Mangeltiere vermieden den Schock schlechter als die Kontrollen, von denen ihn die pair-fed schlechter als die ad lib.-Tiere vermieden. Die Abschwächung erfolgte bei den Zink-Mangel- und den pair-fed-Tieren schneller als bei den ad lib.-Tieren. Die response Latenz war bei den Zink-Mangeltieren höher als bei beiden Kontrollen.

SANDSTEAD, H.H. et al. 1975
Ratten erhielten vom 15. bis 21. Tag der Tragzeit oder vom Werfen bis 21 Tage danach Zink-Mangelfutter, das weniger als 1 ppm Zn enthielt. Die paargefütterten und die ad lib.-Kontrollen bekamen dasselbe Futter und zusätzlich im Trinkwasser 5o oder 1oo ppm Zn.
Sowohl die paargefütterten als auch die Zink-Mangeltiere zeigten semi-starvation (Anorexie durch Zn-Mangel). Bei den rehabilitierten erwachsenen männlichen Nachkommen wurde die shock avoidance conditioning und das Lernen im elevated Tolman-Honzig-maze bestimmt. Der intrauterine Zinkmangel während des letzten Drittels der Tragzeit bewirkte eine verringerte shock avoidance. Aber auch bei den Nachkommen der paargefütterten Tiere war die avoidance verringert. Ebenso vergassen die Tiere dieser beiden Gruppen das Erlernte schneller als die Tiere der ad lib.-Kontrollen.
Nach postnatalem Zink-Mangel war die Zahl der Irrtümer im maze erhöht. In der Laufzeit im maze unterschieden sich die Tiere aller drei Behandlungsgruppen nicht voneinander.

SANDSTEAD, H.H. et al. 1977
Ratten erhielten ab dem 14. Tag der Tragzeit 7 Tage lang Zink-Mangelfutter (< als 1 ppm Zn) ad lib. und destilliertes Wasser. Die Tiere der 2. Gruppe wurden mit denen der Gruppe 1 paargefüttert und erhielten 25 µg/ml Zn im Trinkwasser, die 3. Gruppe bekam das Zink-Mangelfutter ad lib. und 25 µg/ml Zn im Trinkwasser. Die Würfe wurden auf 8 Tiere reduziert. Bei den männlichen und weiblichen Nachkommen wurde als junge Erwachsene die aktive avoidance in einer shuttle-box bestimmt. Der Zink-Mangel resultierte in Anorexie und Gewichtsverlust. Bei den paargefütterten Tieren war die Wirkung weniger stark ausgeprägt.
Die männlichen Zn-Mangeltiere zeigten eine verschlechterte active avoidance und ein schlechteres Lernen. Die weiblichen Nachkommen der Zink-Mangeltiere zeigten normale avoidance.

HESSE, G. W. et al. 1979
12 männliche 32 Tage alte Sprague-Dawley-Ratten erhielten Zink-Mangelfutter (<als 1,3ppm Zn) ad lib. oder dieselbe Menge Futter, das mit Zink supplementiert war (1oo ppm als Zinksulfat). Das Paarfüttern geschah so lange, bis alle Verhaltenstests durchgeführt worden waren. Wasser war stets ad lib.. Nach 33 Tagen Zink-Mangelfutter begannen die Verhaltenstests. An 4 aufeinanderfolgenden Tagen wurde für je 6 Minuten zwischen 11 und 13 Uhr und zwischen 23 und 1 Uhr das Verhalten im open-field beobachtet. Die alternation performance erfolgte nach 12 Stunden Wasserentzug in einem geschlossenen T-maze. Die passive avoidance wurde in einem geschlossenen runway bestimmt.

Die Zn-Mangeltiere waren im open-field weniger aktiv als die Kontrollen. Zink-Mangeltiere und Kontrollen waren im open-field nachts aktiver als tags. In der alternation im T-maze und bei der passiven avoidance unterschieden sich beide Gruppen nicht voneinander.

SCARPELLI, E.M. 1959
Charles-River-Ratten erhielten ab dem 1. Tag der Tragzeit und bis zum Ende derselben Kontrolldiät 1 (Standardfutter mit 3 mal die Woche Kohl oder Salat), Kontrolldiät 2 (Vitamin-freies Futter aus Sucrose, Casein, Erdnussöl und Salzen, dazu oral verabreicht die Mindestmengen an Vitaminen) oder als Eisenmangel-Diät in destilliertem Wasser gelöstes Milchpulver. Die Nachkommen der Kontrollen wurden von ihren jeweiligen Müttern gesäugt, die Eisenmangel-Tiere von Müttern, die während der Tragzeit Standardfutter bekommen hatten. Bei zufällig ausgewählten Tieren aller Gruppen wurden ab dem 42.Lebenstag im modifizierten Hebb-Williams-closed-field-maze die 12 verschiedenen Probleme jeweils nach 1o Stunden Futterentzug getestet.
Alle Nachkommen unterschieden sich in der Anzahl der Irrtümer nicht voneinander.

GLOVER, J. et al. 1972
18 männliche Ratten erhielten entweder seit der Entwöhnung Standardfutter, Fe-freies Futter oder Fe-Mangelfutter mit 4tägiger Gabe von Normalfutter 1o Tage vor Beginn der Aktivitätsbestimmung. In Gruppen von 3 Tieren wurde an 6 Tagen jeweils 3o Minuten lang die Aktivität mit einem Animex activity meter mit 2 Aufzeichnungskanälen bestimmt: Einer für grosse Bewegungen und einer für die Gesamtbewegungen. Zwischen den Tagen 3 und 6 erhielten die Tiere Fe-Ammoniumsulfat im Trinkwasser.
Milder und schwerer Fe-Mangel führte zu einer Reduktion der Gesamtbewegungen, wobei grosse und kleine Bewegungen gleich stark betroffen waren. Die Fe-Gabe bewirkte bei den Kontrollen keine Aktivitätsänderung. Bei den Fe-Mangeltieren bewirkte die Eisengabe einen Aktivitätsanstieg.
Die Fe-Mangeltiere zeigten einen veränderten täglichen Aktivitätszyklus, nämlich erhöhte Aktivität während des Tages und ein Aufhören der Aktivität um Mitternacht. Die Umkehr des Aktivitätszyklus war nach Fe-Gabe reversibel.

SQUIBB, R.E. et al. 1979
18 22 Tage alte männliche Carworth-CFN-Ratten lebten einzeln in Wahmann-Laufrädern. Sie erhielten 12 Tage lang Eisenmangelfutter, und die Kontrollen dasselbe Futter mit 5o ppm $FeSO_4$ ad lib.. Destilliertes Wasser war ad lib.. Ab Tag 12 bekamen alle Tiere nur noch 5 g Futter/Tag bis zum Versuchsende am 17. Tag.
In den 12 Tagen ad lib.-Fütterung unterschieden sich alle Tiere in ihrer Laufradaktivität nicht voneinander.Nach Futterlimitierung stieg die Laufradaktivität der Kontrollen auf das 14fache (!). Die Fe-Mangeltiere zeigten relativ zu den Kontrollen eine Abnahme der Laufradaktivität.

WEINBERG, J. et al. 1980
13 Rattenmütter erhielten nach dem Werfen Eisenmangelfutter (Angaben dazu fehlen!) oder Kontrollfutter. Die Würfe wurden nach der Geburt auf 4 männliche und 4 weibliche Tiere reduziert. Mit 21 Tagen wurden die Nachkommen entwöhnt und bekamen das entsprechende Futter noch weiter bis zum 28. oder 32. Lebenstag. Bei zufällig ausgewählten 11 Nachkommen beiderlei Geschlechts wurden am 27. und am 28. Tag jeweils zwischen 9 und 13 Uhr je 5 Minuten lang das head-dipping und die ambulation in einem modifizierten hole-board bestimmt. Bei anderen je 11 Nachkommen beiderlei Geschlechts wurden am 29. und am 30. Tag je 3 Minuten lang ambulation, rearing, freezing und defecation im open-field bestimmt.
Fe-Mangel beeinflusste weder Anzahl noch Dauer der head-dippings. Stets zeigten die weiblichen Tiere häufigeres und längeres head-dipping als die männlichen. Stets war das head-dipping am 2.Tag seltener und kürzer. Die Fe-Mangeltiere zeigten am 1. Tag geringere ambulation als die Kontrollen, deren ambulation am 2.Tag auf den Wert der Fe-Mangeltiere abnahm.
Auch im open-field zeigten die Fe-Mangeltiere am 1. Tag geringere ambulation als die Kontrollen, am 2. Tag unterschieden sich beide Gruppen nicht voneinander. Die Fe-Mangeltiere zeigten erhöhtes rearing und weniger freezing als die Kontrollen. In der Defäkation unterschieden sich beide Gruppen nicht.

In einem weiteren Versuch erhielten 16 Rattenmütter ab dem Werfen Fe-Mangelfutter, Kontrollfutter bis zum 32.Lebenstag ad lib. oder nur so viel Kontrollfutter, dass die Tiere annähernd so viel wogen wie die Fe-Mangeltiere. Die Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt und bekamen das entsprechende Futter weiter ad lib.. Am 26. Lebenstag wurden je 9 Tiere beiderlei Geschlechts zufällig ausgewählt. Bei ihnen wurde vom 27. bis zum 32. Tag jeweils von 8,30 Uhr bis 13 Uhr die passive avoidance in einer Box, bei der eine guillotine door den runway abtrennte, bestimmt.
Die weiblichen Nachkommen unterschieden sich in ihrer response Latenz nicht; die männlichen Fe-Mangeltiere hatten jedoch längere response Latenzen.

III.2.4 Intentional Food Additives

III.2.4.1 Food colors

Erhielten Ratten in der Trag- und Säugzeit 1 oder 2 % Tartrazin im Futter (No-effect-level nach DAVIS 1964 in SOBOTKA, T.J. et al. 1977 bzw. nach CLASSEN, H.G. 1979: 1,5 bis 2%), so zeigten die Nachkommen unveränderte open-field- oder Photometer-Aktivität und ihr maze-Lernen war gleichfalls unverändert.
Wurden die Mütter am Tag der Entwöhnung der Nachkommen (22.Tag postpartum) im Photometer getestet, so zeigten sie unveränderte Aktivität (vgl. den abstract).

Tartrazin beeinflusste bei den Nachkommen weder die DNA-, Protein - oder Cholesterin-Konzentration im Gehirn noch die regionale Hirnzellzahl, Zellgrösse oder den Grad der Myelinisierung (SOBOTKA, T.J. et al. 1977).

Für Erythrosin B wurde 1975 von der WHO ein ADI-Wert von 0 bis 2,5 mg/kg KG festgelegt (WHO 1975).

Bei chronischer Fütterung von Ratten mit Futter, das bis zu 5 % Erythrosin enthielt, zeigte sich nur nach 5 % leichte Wachstumsdepression; bei dieser Dosis fanden sich jedoch keine histopathologischen Befunde (ELIAS, P.S. 1974).

1 mg/kg KG/Tag Erythrosin B beeinflusste bei jungen Ratten weder die Gesamtaktivität noch die avoidance performance (vgl. den abstract).

Die DA- und NE-Spiegel im Gehirn wurden durch Erythrosin B nicht beeinflusst.

An die oben (II.6.2.1, S. 177) schon genannten Wirkungen oraler Gaben von Lebensmittelfarbstoffmischungen bei Ratten mit oder ohne Vorbehandlung mit 6-Hydroxydopamin auf das Verhalten sei hier erinnert. Es kam dabei zu einer Zunahme der Aktivität, jedoch ohne klare Dosis-Wirkungs-Beziehung.

SOBOTKA, T.J. et al. 1977
31 Sprague-Dawley-Ratten erhielten ab dem 7.Tag der Tragzeit und während der Säugzeit Standardfutter mit 0; 1 oder 2 % Tartrazin. Am 1. Lebenstag wurden die Nachkommen auf 1o Tiere pro Wurf reduziert. Nach der Entwöhnung bekamen die Nachkommen die entsprechenden Tartrazin-Diäten noch ca. 3 Monate lang.
Bei einem Teil der Nachkommen wurde während der ersten 3 Lebenswochen alle 2 Tage für 2 Minuten die Aktivität im open-field bestimmt. Bei anderen 28 Tage alten Nachkommen wurde eine Stunde lang die motorische Aktivität in einem Photoaktometer bestimmt. Die Tiere hatten zuvor nicht gefastet. Mit ungefähr 37 Tagen wurden sie nach Futterentzug über Nacht nochmals für eine Stunde in den Photoaktometer gesetzt. Die Lernfähigkeit dieser Tiere wurde auch noch in einer two-way shuttle-box getestet.
Die Aktivität der Muttertiere wurde unmittelbar nach der Entwöhnung - ohne vorherigen Futterentzug - im Photoaktometer getestet.
Alle mit Tartrazin behandelten Tiere hatten im Vergleich zu den Kontrollen ein niedrigeres Gewicht.
Die Tartrazin-Tiere unterschieden sich in den ersten drei Lebenswochen in ihrer open-field-Aktivität nicht von den Kontrollen. Auch nach der Entwöhnung unterschieden sich die Tartrazin-Tiere weder in ihrer motorischen Aktivität noch in ihrer Lernfähigkeit von den Kontrollen.
Die mit Tartrazin behandelten Muttertiere unterschieden sich in ihrer motorischen Aktivität ebenfalls nicht von den Kontrollen.

GOLDENRING, J.R. et al. 1981
Die Nachkommen von Sprague-Dawley-Ratten erhielten ab dem 4.Lebenstag per Schlundsonde Saline mit 0 oder 1 mg/kg KG/Tag Erythrosin B. Im Alter von 12, 15, 19 und 26 Tagen wurde je eine Stunde lang die Gesamtaktivität in Aktivitätsboxen bestimmt. Die shock avoidance performance der 28 Tage alten Tiere wurde in einer shuttle-box bestimmt.
Die Erythrosin-Tiere unterschieden sich weder in ihrer Aktivität noch in ihrer avoidance performance von den Kontrollen.
Die DA- und NE-Spiegel im Gehirn waren bei beiden Gruppen gleich.

III.2.4.2 Antioxidantien

Erhielten Ratten vor der Tragzeit, während derselben und während der Säugzeit zwischen 0,125 und 0,5 % BHA im Futter (No-effect-level 0,5 % BHA im Futter gleichbedeutend mit 250 mg/kg KG (WHO 1974a)), so zeigten die Nachkommen unveränderte open-field- oder Laufrad-Aktivität und unverändertes Lernen. Im open-field waren die weiblichen Tiere stets aktiver als die männlichen.

Bei Mäusen, die 0,5 % BHA im Futter während der Tragzeit und postnatal bekommen hatten, zeigten die Nachkommen unveränderte Aktivität im Photoaktometer und verschlechtertes avoidance-Lernen (vgl. die abstracts).

Erhielten die Ratteneltern, die Mütter während Trag- und Säugzeit, und die Nachkommen anschliessend zwischen 0,125 und 0,5 % BHT im Futter (No-effect-level 0,5 % im Futter (WHO 1974a)), so zeigten die Nachkommen unveränderte open-field- oder Laufrad-Aktivität und unverändertes Lernen. Das regionale Gehirngewicht war reduziert (vor allem bei den männlichen Nachkommen). Nach 0,5 % BHT waren auch das surface righting und die Schwimmentwicklung verzögert.

Bekamen Ratten 0,5 % BHT im Futter zwei Wochen vor der Paarung und bis zur Entwöhnung der Nachkommen, so zeigten diese verringerte bzw. unveränderte rotarod-Balancefähigkeit.

Bei Mäusen, die 0,5 % BHT im Futter während Tragzeit und postnatal bekommen hatten, zeigten die Nachkommen unveränderte Aktivität im Photoaktometer und verschlechtertes avoidance-Lernen (vgl. die abstracts).

VORHEES, C.V. et al. 1981
Männliche und weibliche 2oo bis 22o g schwere Sprague-Dawley-Ratten erhielten 14 Tage vor der Paarung, und die weiblichen Tiere auch während Trag- und Säugzeit (21 Tage), die Nachkommen während ihres ganzen Lebens entweder Standardfutter mit 0; 0,125; 0,25 oder 0,5 % BHA ad lib.. Am 1. Lebenstag wurden die Würfe auf 12 Tiere reduziert; Würfe mit weniger als 8 Nachkommen wurden nicht berücksichtigt.Bei männlichen und weiblichen Nachkommen wurde am 15., 16. und 17. Lebenstag je für 3 Minuten die open-field-Aktivität bestimmt. Bei denselben Tieren wurde ab Tag 3o 2oTage lang 2 mal täglich die Laufrad-Aktivität bestimmt. Zwischen dem 6o. und 65. Tag wurden diese Tiere dem rotarod-balancing - Test unterzogen. Die active avoidance dieser Tiere wurde zwischen dem 7o. und 8o. Tag in einer Kammer mit Laufrad getestet.
Bei Tieren, die vor der Entwöhnung nicht getestet worden waren,wurdendie folgenden Tests durchgeführt: An 3 aufeinanderfolgenden Tagen zwischen dem 4o. und 45. Tag wurde für je 3 Minuten die open-field-Aktivität bestimmt. Die appetitive position discrimination erfolgte ab dem 65. bis 75. Tag nach 23 Stunden Wasserentzug in einem runway, der sich am Ende aufzweigte, wobei sich in jedem compartment ein Hebel befand. Mit ca. 11o Tagen wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen die passive avoidance in einer durch eine guillotine door geteilten Kammer bestimmt.
In der höchsten und in der mittleren BHA-Dosis war die Mortalität der Nachkommen erhöht (14 bzw. 9 %, im Vergleich zu 4 % bei den Kontrollen). BHA hatte keinen Einfluss auf die open-field-Aktivität vor der Entwöhnung. In allen Behandlungsgruppen waren die Weibchen aktiver und zeigten höheres rearing als die männlichen Tiere. Bei den entwöhnten Tieren hatte BHA keine Wirkung auf die Laufrad-Aktivität, das rotarod-balance-Vermögen oder die active avoidance. Das Balancieren auf dem rotarod erlernten die Weibchen besser als die Männchen. In ambulation und rearing im open-field, in der Erlernung der appetitive position discrimination und in der response Latenz bei der passiven avoidance unterschieden sich die BHA-Tiere nicht von den Kontrollen. Im open-field waren die weiblichen Nachkommen aktiver als die männlichen und hatten eine höhere rearing Frequenz.

STOKES, J.D. et al. 1974
Swiss-Webster-Mäuse erhielten während der Trag- und Säugzeit Standardfutter mit 0 oder 0,5 % BHA. Bei der Geburt wurden die Würfe auf 8 Tiere reduziert und mit 21 Tagen entwöhnt. Danach erhielten die Nachkommen dasselbe Futter wie ihre Mütter.
Bei den 6 Wochen alten männlichen Tieren wurde die psychomotorische Aktivität in einem Photoaktometer bestimmt. Bei 1o Mäusen jeder Gruppe wurde mit 7 Wochen das Lernen in einem automatischen avoidance conditioning climbing screen bestimmt.
In der psychomotorischen Aktivität unterschieden sich die BHA-Tiere nicht von den Kontrollen. Die avoidance lernten die BHA-Tiere langsamer als die Kontrollen.

BRUNNER, R. et al. 1977
Männliche und weibliche 2oo bis 22o g schwere Sprague-Dawley-Ratten erhielten 14 Tage vor der Paarung, und die weiblichen Tiere auch während Trag- und Säugzeit (21 Tage), die Nachkommen während ihres ganzen Lebens Standardfutter mit 0; 0,125; 0,25 oder 0,5 % BHT ad lib.. Am 1. Lebens-

tag wurden die Würfe auf 1o Tiere reduziert; Würfe mit weniger als 8 Nachkommen wurden nicht verwendet. Bei 2 männlichen und 2 weiblichen Nachkommen jeden Wurfes wurde am 15., 16. und 17.Lebenstag je 3 Minuten lang die open-field-Aktivität bestimmt. Bei denselben Tieren wurde ab Tag 3o 2o Tage lang täglich die Laufrad-Aktivität bestimmt. Zwischen dem 6o. und 65. Tag wurden diese Tiere dem rotarod-balancing-Test unterzogen. Zwischen dem 7o. und 8o. Tag wurde bei diesen Tieren die active avoidance in einer Kammer mit Laufrad getestet.
Tiere, die vor der Entwöhnung nicht getestet worden waren, wurden folgenden Tests unterzogen: An 3 aufeinanderfolgenden Tagen zwischen dem 4o. und 45. Tag wurde für je 3 Minuten die open-field-Aktivität bestimmt. Die appetitive position discrimination wurde vom 65. bis 7o. Tag nach 23 Stunden Wasserentzug in einem runway, der sich am Ende aufzweigte, bestimmt. Das Erlernen einer passiven avoidance erfolgte mit ca. 11o Tagen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in einer durch eine guillotine door geteilten Kammer.
In der höchsten und in der mittleren BHT-Dosis war die Mortalität bei den Nachkommen erhöht (41 bzw. 24 % im Vergleich zu 6 % bei den Kontrollen). Die Tiere, die die höchste BHT-Dosis bekommen hatten, wogen vor und nach der Entwöhnung weniger als die Kontrollen, obwohl kein Unterschied in der Futteraufnahme bestand.
Vor der Entwöhnung waren nur die weiblichen Tiere, die die höchste BHT-Dosis bekommen hatten, am ersten Tag weniger aktiv als die Kontrollen. BHT beeinflusste weder die Laufrad-Aktivität noch die Balance-Fähigkeit auf dem rotarod noch die Erlernung der activen avoidance. Im Laufrad waren bei allen Behandlungsgruppen die weiblichen Tiere aktiver als die männlichen. Auch in der open-field-Aktivität,der Erlernung der appetitive position discrimination oder der postshock Latenz ergaben sich zwischen BHT-Tieren und Kontrollen keine Unterschiede. Nur die männlichen Tiere der 0,25 und der 0,125 % BHT-Gruppe begingen bei der passiven avoidance mehr partial re-entries oder "head pokes" in die Schockseite der Kammer.

MEYER, O. et al. 198o
184 6 Wochen alte Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts erhielten 12 Wochen lang vor der Paarung, und die Muttertiere dann während der Trag- und Säugzeit 5oo mg/kg KG/Tag BHT im Futter oder Kontrollfutter. 24 Stunden nach der Geburt wurden die Würfe auf 8 reduziert, je 4 Tiere beiderlei Geschlechtes. Die Hälfte des Wurfes wurde kreuzgefüttert. Mit 22 bis 24 Tagen wurde bei den Nachkommen der rotarod -Test durchgeführt. BHT führte bei den Eltern und den Nachkommen zu einem niedrigeren KG. Nur die Tiere, deren Mütter vor und während der Tragzeit BHT im Futter bekommen hatten, die aber von Kontrollen gesäugt worden waren, zeigten eine schlechtere rotarod-Balance-Fähigkeit. Klinisch zeigten die Nachkommen, die von BHT-Müttern gesäugt worden waren, in der ersten Woche der Säugzeit hyperaktives Verhalten.

STOKES, J.D. et al. 1974
Swiss-Webster-Mäuse erhielten während der Trag- und Säugzeit Standardfutter mit 0 oder 0,5 % BHT ad lib.. Bei der Geburt wurden die Würfe auf 8 Tiere reduziert und mit 21 Tagen entwöhnt. Danach erhielten sie dasselbe Futter wie ihre Mütter. Bei den 6 Wochen alten männlichen Tieren wurde die psychomotorische Aktivität in einem Photoaktometer bestimmt. Bei 1o Mäusen jeder Gruppe wurde mit 7 Wochen das Lernen in einem automated avoidance conditioning climbing screen bestimmt.
In der psychomotorischen Aktivität unterschieden sich die BHT-Tiere nicht von den Kontrollen. Die BHT-Tiere lernten es nicht,den Schock zu vermeiden.

III.2.4.3 Dickungsmittel

Carrageen (E 407), ein Polysaccharid aus verschiedenen roten Meeresalgen, ist ein Geliermittel und hat einen ADI von 0 bis 75 mg/kg KG (WHO 1974a).

Erhielten Ratten vor der Paarung, während der Tragzeit und postnatal Futter mit 0,45 bis 1,8% Carrageen, so zeigten die Nachkommen unveränderte open-field- oder Laufrad-Aktivität und unverändertes Lernen.

VORHEES, C.V. et al. 1979
Männliche und weibliche 2oo bis 22o g schwere Sprague-Dawley-Ratten erhielten 14 Tage vor der Paarung, und die weiblichen Tiere während Trag- und Säugzeit (21 Tage), und die Nachkommen noch 69 Tage lang Standardfutter mit 0; 0,45; 0,9 oder 1,8% Ca-Carrageen (CC). Zwischen dem 30. und 51. Lebenstag wurde täglich die Laufrad-Aktivität der Nachkommen bestimmt. An 2 aufeinanderfolgenden Tagen zwischen dem 65. und 68. Tag hatten die Tiere je 2 trials auf dem rotarod. Die aktive avoidance wurde in einer Kammer mit Laufrad getestet. Die open-field-Aktivität wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen für je 3 Minuten bestimmt. Die appetitive position discrimination erfolgte nach 23 Stunden Wasserentzug in einem double ended T-maze, und die passive avoidance an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in einer durch eine guillotine door geteilten Kammer.
In der mittleren CC-Dosis (0,9%) war die Mortalität bei den Nachkommen erhöht (13,9% im Vergleich zu 5,8% bei den Kontrollen).
Carrageen beeinflusste weder die Laufrad-Aktivität, noch die Balance-Fähigkeit auf dem rotarod, noch die aktive avoidance, noch die open-field-Aktivität, noch die appetitive position discrimination, noch die passive avoidance.

III.2.4.4 Geschmacksverstärker und Süsstoffe

Durch hohe orale Gaben des Geschmacksverstärkers MSG[x] liessen sich bei neugeborenen bzw. sehr jungen Nagern Läsionen in verschiedenen Teilen des Gehirns, vor allem im Hypothalamus (N. arcuatus) induzieren. Die Maus war dabei die empfindlichste Spezies. Hier reichten nach OLNEY, J.W. et al.(197o) schon 0,5 g/kg KG MSG, per Schlundsonde verabreicht, aus. In der Toxizität bestehen Unterschiede, ob MSG im Futter oder per Schlundsonde gegeben wurde.
Einige Nachuntersucher konnten dies bestätigen, andere nicht (vgl. z.B. LEMKEY-JOHNSTON et al. 1974 in PIZZI, W.J. et al. 1976; WHO 1974a; COOPER, P. 1977 in LINDNER, E. 1979; PARDRIDGE, W.M. 1977; NEWBERNE, P.M. et al. 1978; GARATTINI, S. 1979; LANG, K. 1979).

So wurden z.B. bei Ratten, die 4 % MSG im Futter zwei Jahre lang oder 6 % MSG im Futter 8o Tage lang bekommen hatten, keine toxischen Zeichen von MSG gefunden. Sogar wenn entwöhnte Ratten 2o bis 4o % MSG im Futter erhielten, was einer durchschnittlichen Tageszufuhr von 3o g/kg KG entsprach, so zeigte sich nach 5 Wochen Behandlung noch keine Toxizität (GARATTINI, S. 1979).
Auf der anderen Seite gibt KRAYBILL, H.F.(1976) als akute orale LD_{50} für Ratten 1o g/kg KG MSG an. Andere Angaben für die LD_{50} betragen 1o bis 19,9 g/kg KG (WHO 1974a).

Wie schon oben angeführt (III.2.2., S. 326), ist die Blut-Hirn-Schranke für Glutamat in den ersten Lebenstagen noch undurchlässig und die Glutamat-umsetzenden Enzymsysteme sind noch nicht vollständig entwickelt. Chronische Fütterungsversuche zeigten weder teratogene noch mutagene Wirkungen des Glutamats. Die WHO (1974a) legte einen ADI von 0 bis 12o mg/kg KG (berechnet als Glutaminsäure) für MSG fest.

---

x) Natrium-Glutamat

Hohe tägliche orale Dosen von MSG führten bei Ratten und Mäusen zu nachweisbaren Stoffwechselveränderungen. So kam es z.B. nach 1 % MSG im Futter bei Ratten zu einer Abnahme des GABA-Gehaltes im Gehirn um 17 %. 2o % Glutamat im Futter verminderten den GABA-Gehalt um 2o %, liessen auf der anderen Seite den Bernsteinsäuregehalt des Gehirns ansteigen. Dabei zeigten die Ratten Zeichen leichter Erregbarkeit (PROSKY, L. et al. 1971 und 1972 in LINDNER, E.1979).

Erhalten Ratten jedoch in den ersten 3 Wochen nach der Geburt lo % Glutamat im Futter, so kommt es zu keiner Anreicherung von Glutaminsäure im Gehirn, da die die Glutaminsäure metabolisierenden Enzyme in den ersten Wochen postnatal stark zunehmen (LINDNER, E. 1979).

Diese ganze Problematik sollte bei der Beurteilung der durch MSG bzw. MKG[x)] hervorgerufenen Verhaltensveränderungen berücksichtigt werden.

Bekamen Ratten vor der Tragzeit, während derselben und postnatal MSG im Futter (bis zu 5,1 % im Futter bzw. bis zu 5 g/kg KG), so waren bei den Nachkommen open-field-Aktophotometer- oder Laufrad-Aktivität unverändert oder erniedrigt, das Lernen war verschlechtert oder unverändert. Bei oraler Gabe von MSG an die junge Ratte (bis zu 2o % MSG im Futter), war die Aktivität unverändert oder erniedrigt, das Lernen verschlechtert oder unverändert.

Bei jungen Ratten, die lo % MKG im Futter bekommen hatten, waren die motorische Aktivität unverändert und das Lernen verbessert (vgl. die abstracts).

---

x) Mono-Kalium-Glutamat

WEISS, L. R. et al. 1971
Entwöhnte männliche Ratten erhielten ca. 34 Wochen lang Futter mit 0 oder 1o % MSG. Nach 24 Wochen Diät war die motorische Aktivität der MSG-Tiere unverändert, aber die Tiere erlernten das avoidance lever pressing nicht.

PRADHAN, S.N. et al. 1972
Holtzman-Ratten erhielten täglich vom 5. bis zum 1o. Lebenstag per Magensonde Wasser mit 0; 1,25; 2,5 oder 5 g/kg KG MSG. Am 21. Tag wurden die Nachkommen entwöhnt. Einige Ratten starben während der ca. 3monatigen Studie. Während der ersten beiden Lebenswochen wurden die spontane motorische Aktivität in einem Actophotometer und das Lernen im T-maze bestimmt. Während der nächsten 3 Wochen wurden die Tiere, die die höchste MSG-Dosis bekommen hatten, und die Kontrollen auf einen FR food reinforcement schedule trainiert, nachdem sie 23 Stunden zuvor kein Futter bekommen hatten.
Die MSG-Tiere nahmen weniger an Gewicht zu als die Kontrollen.
Nur die Tiere, die die höchste MSG-Dosis bekommen hatten, waren weniger aktiv und lernten im maze schlechter. Die Laufzeit im maze war jedoch bei allen MSG-Tieren länger als bei den Kontrollen. MSG hatte keinen Einfluss auf die Erlernung eines FR food reinforcement schedule.

TADOKORO, S. et al. 1974
24 12o bis 15o Tage alte männliche Wistar-Ratten wurden auf 8o bis 85 % ihres free-feeding Gewichtes gehalten. Per Magensonde erhielten sie unmittelbar vor dem Reinsetzen in eine Skinner Box Saline oder 0,125; 0,25; 0,5; 1,0 oder 2,0 g/kg KG MSG. Die Zeit zwischen den einzelnen MSG-Gaben betrug wenigstens eine Woche. Am Tage vor der MSG-Gabe erhielten die Tiere per Magensonde Saline.
Nach 1 und 2g/kg MSG war die Antwortrate in den 3o Minuten nach der Applikation niedriger als bei den Kontrollen. 4o bis 45 Minuten nach Applikation der Substanzen erhöhte sich die Antwortrate wieder auf die der Kontrollen.

VORHEES, C.V. et al. 1979
Männliche und weibliche 2oo bis 22o g schwere Sprague-Dawley-Ratten erhielten 14 Tage vor der Paarung, und die weiblichen Tiere während Trag- und Säugzeit (21 Tage), die Nachkommen 69 Tage Standardfutter mit 0; 1,7; 3,4 oder 5,1 % MSG. Zwischen dem 3o. und 51. Lebenstag wurde täglich die Laufrad-Aktivität der Nachkommen bestimmt. An 2 aufeinanderfolgenden Tagen zwischen dem 65. und 68. Tag hatten die Tiere zwei trials auf dem rotarod. Die active avoidance wurde in einer Kammer mit Laufrad getestet. Die open-field Aktivität wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen für je 3 Minuten bestimmt. Die appetitive position discrimination erfolgte nach 23 Stunden Wasserentzug in einem double ended T-maze und die passive avoidance an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in einer durch eine guillotine door geteilten Kammer.
Nach der mittleren MSG-Dosis (3,4 %) war die Mortalität bei den Nachkommen erhöht (13 % im Vergleich zu 5,8 % bei den Kontrollen).
MSG beeinflusste weder die Laufrad-Aktivität noch die Balance-Fähigkeit auf dem rotarod. Bei der activen avoidance brauchten die männlichen Tiere der höchsten MSG-Dosis länger, um das Kriterium zu erreichen, die Auslöschung erfolgte dann schneller als bei den Kontrollen.Die weiblichen

Tiere der höchsten MSG-Gruppe und die Tiere der niedrigsten MSG-Gruppe erlernten die avoidance durchschnittlich schnell, die Auslöschung erfolgte langsamer als bei den Kontrollen. Die weiblichen Tiere der mittleren MSG-Dosis lernten langsam, die Auslöschung war normal. MSG beeinflusste die ambulation im open-field nicht, die rearing Frequenz war unter MSG erniedrigt. In ihrer appetive position discrimination unterschieden sich die Tiere aller Gruppen nicht voneinander. Bei der passiven avoidance zeigten nur die Tiere, die die höchste MSG-Dosis bekommen hatten, am 2.Tag eine erhöhte Latenz. Sonst ergaben sich keine Unterschiede.

WEISS, L.R. et al. 1971
Entwöhnte männliche Ratten erhielten ca. 34 Wochen lang Futter mit 0 oder 1o% MKG. Nach 24 Wochen Diät war die motorische Aktivität der MKG-Tiere unverändert. Das avoidance lever pressing erlernten die MKG--Tiere sehr gut.

Ratten, die 3o mg % Cyclamat im Trinkwasser bekommen hatten, zeigten erhöhte oder unverändert hohe open-field-, runway- oder Laufrad-Aktivität, das Lernen war unverändert oder verbessert. Die weiblichen Cyclamat-Tiere waren aktiver als die männlichen (vgl. den abstract).

Erhielten Ratten 2, 4 oder 6 % des Süsstoffes Aspartam im Futter (Aspartam hat eine ca. 15o bis 2oo fach höhere Süsskraft als Sucrose, vgl. z.B. CROSBY, G.A. et al. 198o), und zwar vor der Tragzeit, während derselben und postnatal, so zeigten die Nachkommen erniedrigte oder unveränderte open-field- oder Laufrad-Aktivität, das Lernen war unverändert oder vermindert (vgl. den absract).

Nach der höchsten Aspartam-Dosis war die Mortalität bei den Nachkommen erhöht.

Inwieweit die beim Abbau von Aspartam frei werdenden AS Phe und Asp (Glu-Typ-Neurotoxizität des Asp) die Funktionen des ZNS beeinflussen, bleibt abzuklären.

STONE, D. et al. 1969 (≙ 197o)
Charles-River-Ratten bekamen über 3 Generationen entweder nur eine 3o mg %-ige Lösung von Ca-Cyclamat ad lib. oder Leitungswasser zu trinken. Die Tiere der F_2-Generation wurden verschiedenen Verhaltenstests unterzogen. Ein Teil der Tiere wurde - unter Futterentzug - auf 1o aufeinanderfolgende fehlerfreie trials in einem Y-maze trainiert. Eine weitere Gruppe Tiere bekam für das anfängliche Lernen und die Umkehr eine feste Anzahl von 25 trials. Bei wieder anderen Tieren wurde an 4 Tagen bei Futter ad lib. und an 4 Tagen nach je 23-stündigem Futterentzug die Laufrad-Aktivität bestimmt. Dieselben Tiere wurden anschliessend auf 8o % ihres free-feeding Gewichtes gehalten und 5 Tage lang in einem runway trainiert. Eine weitere Gruppe Tiere wurde von 2 "blinden" Beobachtern je 3 Minuten lang an 5 Tagen im open-field beobachtet.
Je die Hälfte der im Laufrad und im runway getesteten Tiere erhielt 4 bis 6 Wochen lang das entgegengesetzte Trinkwasser, die anderen Tiere erhielten ihre entsprechenden Flüssigkeiten weiter. Danach wurde die Laufrad-Aktivität jeweils unter ad lib.-Fütterung und nach Futterentzug bestimmt.
Die Cyclamat-Tiere unterschieden sich in Aussehen und Wachstum nicht von den Kontrollen.
Die Cyclamat-Tiere unterschieden sich im Erlernen und im ersten Umkehrlernen im Y-maze nicht von den Kontrollen, erlernten aber die zweite Umkehr besser als sie. Unter Futter ad lib. unterschieden sich die männlichen Cyclamat-Tiere nicht von den Kontrollen, unter Nahrungsentzug war aber ihre Laufrad-Aktivität höher. Die weiblichen Cyclamat-Tiere zeigten unter beiden Versuchsbedingungen höhere Aktivität. Im runway unterschieden sich Cyclamat- und Kontroll-Tiere nicht voneinander. Im open-field waren die Cyclamat-Tiere aktiver als die Kontrollen und wiederum waren die weiblichen Cyclamat-Tiere aktiver als die männlichen.
Der Entzug des Cyclamats für 4 bis 6 Wochen reduzierte die Aktivität im Laufrad nicht. Die ursprünglichen Kontrollen zeigten nach 4 bis 6 Wochen Cyclamat im Trinkwasser keine höhere Aktivität.

BRUNNER, R.L. et al. 1979
Männliche und weibliche 22o bis 24o g schwere Sprague-Dawley-Ratten erhielten 14 Tage vor der Paarung, und die weiblichen Tiere während Trag- und Säugzeit (21 Tage), die Nachkommen während ihres ganzen Lebens Standardfutter mit 0; 2; 4 oder 6 % Aspartam ad lib.. Die Würfe wurden auf 12 Tiere reduziert, Würfe mit weniger als 8 Nachkommen wurden nicht berücksichtigt. Bei 2 männlichen und 2 weiblichen Nachkommen jedes Wurfes wurde am 15., 16. und 17.Tag je für 3 Minuten die open-field-Aktivität bestimmt. Bei anderen Tieren wurde täglich zwischen dem 3o. und 51. Lebenstag die Laufrad-Aktivität bestimmt. Zwischen dem 4o. und 45. Tag wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 3 Minuten lang die open-field-Aktivität bestimmt. Die Balance-Fähigkeit der Nachkommen wurde zwischen dem 6o. und 65. Tag an 2 Tagen auf dem rotarod bestimmt. Die active avoidance wurde in einer Kammer mit Laufrad getestet, die passive avoidance an 3 Tagen in einer durch eine guillotine door geteilten Kammer.
Nach der höchsten Aspartam-Dosis war die Mortalität bei den Nachkommen erhöht (61 % im Vergleich zu 6 % bei den Kontrollen).
Am 3o. Tag waren die 6 % Aspartam-Tiere leichter als die Kontrollen.
Die noch nicht entwöhnten Tiere, die 6 % Aspartam im Futter bekommen hatten, waren im open-field weniger aktiv als die Kontrollen. Aspartam beeinflusste weder die Laufrad-Aktivität, noch die Balance-Fähigkeit auf

dem rotarod noch die active und die passive avoidance. Es ergaben sich lediglich geschlechtsspezifische Unterschiede: Im Laufrad waren die Weibchen aller Gruppen aktiver als die Männchen.
Im open-field zeigten nur die weiblichen Tiere, die 6 % Aspartam bekommen hatten, eine längere Latenz. Sonst beeinflusste Aspartam die open-field-Aktivität nicht.

III.2.4.5 Nitrit

In einer Kurzzeitstudie zeigten GRUENER, N. et al.(1971 zit. in WHO 1974a), dass Mäuse, die Trinkwasser mit 1oo; 1ooo; 15oo oder 2ooo ppm Natrium-Nitrit bekommen hatten, in Abhängigkeit von der Methämoglobinbildung erniedrigte motorische Aktivität aufwiesen, besonders nach der höchsten Nitrit-Dosis (vgl. auch BEHROOZI, K. et al. 1972; GRUENER,N.1974).

Bekamen jedoch Ratten - 5 Gruppen von je 3o männlichen und 3o weiblichen Tieren - 116 Wochen lang Standardfutter (Kontrollen 1),4o% Fleisch (Kontrollen 2),4o% Fleisch hitzebehandelt mit 0,5% Na-Nitrit, 4o% Fleisch hitzebehandelt mit 0,5% Na-Nitrit und 1% Gluconodeltalacton oder 4o% Fleisch hitzebehandelt mit 0,o2% Na-Nitrit und 1% Gluconodeltalacton, so zeigten die Tiere kein unterschiedliches Verhalten (POULSEN, E. 1973 in WHO 1974a).

III.2.5 Unintentional Food Additives

III.2.5.1 Schwermetalle

III.2.5.1.1 Blei

Bei Ratten hängt die Pb-Toxizität wesentlich von der Zusammensetzung des Futters ab, denn zahlreiche Nahrungsbestandteile wie Protein- und Fettgehalt, Spurenelemente (Fe, Cu, Zn, Mg etc.), Vitamin D und essentielle Minerale (z.B. Ca und Phosphat) beeinflussen den Pb-Metabolismus, entweder über eine Beeinflussung der Resorption oder über Interaktionen auf makromolekularer Seite. Ferner muss eine Unterernährung der Tiere ausgeschlossen werden, die selbst zu Hyperaktivität führt (MAHAFFEY, K.R. et al. 1980).

Dies mag auch eine Erklärungsmöglichkeit für die beobachteten widersprüchlichen Pb-Wirkungen auf das Verhalten sein .

Bei Nachkommen, deren Mütter während der Säugzeit 4 % Pb-Carbonat im Futter bekommen hatten, waren die Pb-Konzentrationen im Gehirn achtfach höher als bei den Kontrollen, NE war unverändert und DA 20 % niedriger (SAUERHOFF, M.W. et al. 1973).

Wurden Nachkommen vom 1. bis 21. Lebenstag von Müttern gesäugt, die 1- oder 4 % Pb-Carbonat im Futter bekommen hatten, so zeigten sie erhöhte Gefässpermeabilität im Kleinhirn, verringerte Aktivität der Gehirn-δ-Amino-Lävulinsäure-Dehydratase, Paraplegie und verringertes Gehirn- und Körpergewicht (BROWN, D.R. 1975). Bei Ratten, die in den ersten 3 Lebenswochen täglich 9 bis 81 mg/kg KG Pb-Acetat per Schlundsonde erhalten hatten, waren die steady-state-Konzentrationen an NE, DA, Serotonin und 5-HIAA gleich hoch wie bei den Kontrollen. Auch die AChE-Aktivitäten im Telencephalon und im Cerebellum waren ebenso hoch wie bei den Kontrollen (SOBOTKA, T.J. et al. 1975).

Mäuse , die seit ihrer Geburt 275o ppm Pb im Trinkwasser bekommen hatten, hatten 33 % höhere HVA-Spiegel und 48 % höhere VMA-Spiegel im Gehirn (SILBERGELD, E.K. et al. 1976).

Ratten, die vom 1. bis 21. Lebenstag 5o µg/Tier Pb per Schlundsonde bekommen hatten und danach Trinkwasser mit 8o ppm Pb, hatten mit 8 Wochen, im Vergleich zu den Kontrollen, niedrigere NE-Konzentrationen in Cortex und Striatum, erhöhte NE-Konzentrationen im Mittelhirn und unveränderte NE-Konzentrationen im Gebiet des Hypothalamus. DA war unverändert im Striatum und erniedrigt in Cortex, Mittelhirn und im Gebiet des Hypothalamus. Serotonin war in Cortex und im Gebiet des Hypothalamus erniedrigt. Ebenfalls in Cortex und Hypothalamus war der Gehalt an 5-HIAA erniedrigt. Mit 12 Wochen, also nach 4 weiteren Wochen Pb oder aber 4 Wochen Pb-freiem Trinkwasser, unterschieden sich die NE- und DA-Gehalte aller Tiere in allen untersuchten Gehirngebieten nicht von denen der Kontrollen. Die Serotonin- und 5-HIAA-Konzentrationen waren bei beiden Pb-Gruppen niedriger als bei den Kontrollen (DUBAS, T.C. et al. 1978).

Nach MAHAFFEY, K.R. et al. (198o) bewirkt Pb im ZNS erhöhte steady-state-Spiegel von NE, erhöhte und erniedrigte Aktivität der MAO, erhöhten synaptosomalen Transport von Tyr und erhöhte Mengen Catecholamin-Metaboliten.

Ratten, deren Mütter während Trag- und Säugzeit im Trinkwasser oder Futter zwischen 0,5 und 28oo ppm Pb bzw. zwischen 275 und 55o mg/kg KG Pb bekommen hatten, und die Nachkommen selbst zum Teil auch noch, zeigten unveränderte, erniedrigte oder erhöhte Aktivität im open-field, im Laufrad oder im Photozell-Käfig. Ihr maze- oder avoidance-Lernen war ebenfalls unverändert, verschlechtert oder verbessert.

Erhielten Rattenmütter während des Säugens und die Nachkommen zum Teil noch nach der Entwöhnung über Futter, Trinkwasser oder oral zwischen 0,25 und 39 ooo ppm Pb bzw. zwischen 4,95 und 69o mg/kg KG Pb, so zeigten die Nachkommen erhöhte oder unveränderte open-field-, Zitterkäfig-, Laufrad-, Photozellkäfig-, Varimex-, maze- oder shuttle-box-Aktivität, und verschlechtertes, unverändertes oder verbessertes maze-, avoidance-oder visuelles Unterscheidungslernen.

Bekamen junge oder erwachsene Ratten über Futter, Trinkwasser oder oral zwischen 13,75 und 1ooo ppm Pb bzw. zwischen 1,28 und 6,4 mg/kg KG Pb, so waren die open-field-Aktivität unverändert und das maze-, Skinner-Box- oder avoidance-Lernen verschlechtert, unverändert oder verbessert.

Erhielten Mäuse während des Säugens und die Nachkommen nach der Entwöhnung Trinkwasser mit 11oo bis 55oo ppm Pb, so war die lokomotorische Aktivität der Nachkommen erhöht. Erwachsene Mäuse, die 55oo ppm Pb im Trinkwasser bekommen hatten, lernten im maze schlechter (vgl. die folgende Tabelle 38 und die abstracts).

Für die Bestimmung des Pb-Gehaltes der verschiedenen eingesetzten Verbindungen gelten folgende Umrechnungen:

Pb-Acetat-Trihydrat (mg) $((CH_3COO)_2Pb \cdot 3\ H_2O)$	X	0,55	=	Pb (mg)
Pb-Tetraäthyl (mg) $(Pb(C_2H_5)_4)$	X	0,64	=	Pb (mg)
Pb-Carbonat (mg) $(PbCO_3)$	X	0,78	=	Pb (mg)
Pb-Chlorid (mg) $(PbCl_2)$	X	0,75	=	Pb (mg)

Beispiel: 1% Pb-Acetat $\hat{=}$ 5500 ppm Pb

Tabelle 38:
Einfluss oraler Pb-Gaben auf Lokomotorik, Exploration und/ oder Lernverhalten

Spezies	Pb-Dosis	Applikation u. Dauer	Resultat	Autor
R	312oo ppm ab 17.Tag p.p.: 4o ppm	F Muttertiere Säugzeit	N Aktivität ↑	SAUERHOFF,M.W. et al.1973
R erw. ♂	1 x 1,3 mg/kg KG 1 x 6,4 "	S	Lernen ∅ Lernen ↓	AVERY,D.D.et al.1974
R erw. ♂	1 x 1,3 mg/kg KG 1 x 2,6 " 1 x 3,8 " 1 x 5,1 " 1 x 6,4 "	S	Lernen ∅ Lernen ↑	AVERY,D.D.et al.1974
R erw. ♂	5 x 0,3 mg/kg KG 5 x 0,5 " 5 x 0,8 " 5 x 1,0 " 5 x 1,3 "	S	Lernen ∅	AVERY,D.D.et al.1974
R erw. ♂	1 x 1,3 mg/kg KG 1 x 2,6 " 1 x 3,8 " 1 x 5,1 " 1 x 6,4 "	S	Aktivität ∅	AVERY,D.D.et al.1974
R	273oo ppm ab 16.Tag p.p.: 25 ppm	F Muttertiere Säugzeit	N Aktivität ↑	MICHAELSON,I.A. et al.1974 (≙1973)
R	19 x 5,o mg/kg KG 19 x 14,9 " 19 x 44,6 "	S 3.-21.Lebenstag	Aktivität ∅	SOBOTKA,T.J. et al.1974b
R	102 x 275 mg/kg KG	S Väter u./o. Mütter vor Paarung, Trag- u.Säugzeit	N Lernen ↓	BRADY,K.et al. 1975

Tabelle 38 (Fortsetzung)

Spezies	Pb-Dosis	Applikation u. Dauer	Resultat	Autor
R	1oo ppm	T Muttertiere Säugzeit	N Lernen ↓	BROWN,D.R. 1975
R	21 x 25 mg/kg KG	S Muttertiere Säugzeit	N Lernen ↓	BROWN,D.R. 1975
R	1o x 35 mg/kg KG	S Muttertiere 1.-1o.Tag p.p.	N Aktivität Ø Lernen ↓	BROWN,D.R. 1975
	11 x 35 "	11.-21.Tag p.p.	Aktivität Ø Lernen Ø	
R	11 x 35 mg/kg KG	S Muttertiere 11.-21.Tag p.p.	N Lernen Ø	BROWN,D.R. 1975
	11 x 7o "			
	11 x 14o "		Lernen ↓	
R	16 x 1,1 mg/kg KG	S 1.-16.Lebens-tag		GOLTER,M.et al.1975
	ab 17.Tag p.p.: 4o ppm	F	Aktivität ↑	
R	3o x 1o mg/kg KG	S 1.-3o.Lebens-tag	Aktivität ↑ oder Ø	GRANT,L.D.et al.1975
	3o x 25 "			
	3o x 1oo "			
	3o x 2oo "		Lernen Ø	
R	5 ppm	T über 2 Gene-rationen	F_2-N	REITER,L.W. et al.1975
	5o "		Aktivität ↓	
R	19 x 5,o mg/kg KG	S 2./3.-2o./21. Lebenstag	Aktivität Ø Lernen Ø	SOBOTKA,T.J. et al.1975
	19 x 14,9 "		Aktivität Ø	
	19 x 44,6 "		Lernen ↓	
R	2o,7 ppm	T Muttertiere Trag- u.Säug-zeit u. N	N Aktivität Ø Lernen ↑ u. ↓	DRISCOLL,J.W. et al.1976
	2o7o "		Aktivität ↓ Lernen ↓,↑ u.Ø	

Tabelle 38 (Fortsetzung)

Spezies	Pb-Dosis	Applikation u. Dauer	Resultat	Autor
R	275 ppm 2750 " 27500 " ab 21.Tag p.p.: 0,25 ppm 2,5 " 25 "	F Muttertiere Säugzeit u. N	N Aktivität ↑ oder Ø Lernen ↓	KOSTAS,J. et al.1976
R	20 x 460 mg/kg KG 7 x 460 " u.13 x 690 " ab 16.Tag p.p.: 25 ppm 37,5 "	S Muttertiere 2.-21.Tag p.p. F	N Aktivität Ø	KREHBIEL,D. et al.1976
R	1035 ppm 2691 " 4140 "	T Muttertiere Säugzeit u. N	N Aktivität ↑	CHOW,C. et al. 1977
R	109 ppm 545 "	T Muttertiere 1.-21.Tag p.p.	N Aktivität Ø Lernen Ø	HASTINGS,L.et al.1977
R	19 x 5,5 mg/kg KG 19 x 16,5 " 19 x 49,5 "	S 3.-21.Lebenstag	Aktivität ↑ Lernen ↓ oder Ø	OVERMANN,S.R. 1977
R	39000 ppm ab 16.Tag p.p.: 50 ppm	F Muttertiere 1.-15.Tag p.p. T u. N	N Aktivität ↑ oder Ø	REITER,L.1977a
R	745 ppm	F Muttertiere vor Paarung, Trag- u.Säugzeit	N Aktivität ↑ Lernen ↓ oder Ø	WINNEKE,G. et al.1977
R	20,7 ppm 2070 "	T Muttertiere Trag- u. Säugzeit u. N	N Aktivität ↑ oder Ø	DRISCOLL,J.W. et al.1978

Tabelle 38 (Fortsetzung)

Spezies	Pb-Dosis	Applikation u. Dauer	Resultat	Autor
R	21 x 5o µg/Tier	S 1.-21.Lebenstag		DUBAS,T.C.et al.1978
	ab 22.Tag p.p.: 8o ppm	T	Aktivität ↑ oder Ø	
R entw.	1ooo ppm	F	Aktivität Ø Lernen Ø oder ↓	GROSS-SELBECK, E.1978a
R	55o mg/kg KG	T Muttertiere vor Paarung, Trag- u. Säugzeit	N Lernen ↓	ZENICK,H. et al.1978
R entw.	27,5 ppm 165 " 55o "	T	Lernen ↑ Lernen ↓ oder ↑	CORY-SLECHTA, D.A.et al.1979
R	2,8 ppm 5,5 " 11 " 22 "	F Muttertiere 1.-21./28.Tag p.p.	N Aktivität Ø Lernen Ø Aktivität ↑ Lernen Ø	DANTZER,R. et al.1979
R	275o ppm	T Muttertiere Trag- u. Säugzeit	N Aktivität Ø	FLYNN,J.C. et al.1979
R	2ooo ppm	T Muttertiere 5.-21.Tag der Tragzeit	N	FLYNN,J.C. et al.1979
	225 mg/kg KG	S 1.-21.Lebenstag	Aktivität ↓	
	ab 22.Tag p.p.: 25oo ppm	T	oder Ø Lernen Ø	

Tabelle 38 (Fortsetzung)

Spezies	Pb-Dosis	Applikation u.Dauer	Resultat	Autor
R	2ooo ppm	T Muttertiere Tragzeit	N	FLYNN,J.C. et al.1979
	9o mg/kg KG	S 1.-21.Lebenstag	Aktivität Ø	
	ab 22.Tag p.p.: 25oo ppm	T	oder ↓ Lernen Ø	
R	13,8 ppm 27,5 "	F ab 23.Lebenstag	Lernen ↓	GEIST,C. et al.1979
R	1375 ppm	T Muttertiere ab 16.Tag d. Tragzeit, Säugzeit u. N	N Aktivität ↑	GOVONI,S.et al.1979
R	74 ppm	T Muttertiere vor Paarung, Trag- u. Säugzeit u. N	N Aktivität ↓	VERLANGIERI, A.J.1979
R	413 mg/kg KG	T Muttertiere vor Paarung, Trag- u. Säugzeit u. N	N Lernen ↓	ZENICK,H.et al.1979
R	0,5 ppm 5 " 25 " 5o " 25o "	T Muttertiere vor Paarung, Trag- u. Säugzeit u. N	N Aktivität Ø	GRANT,L.D.et al.198o

Tabelle 38 (Fortsetzung)

Spezies	Pb-Dosis	Applikation u. Dauer	Resultat	Autor
M	1100 ppm 2750 " 5500 "	T Muttertiere Säugzeit u. z.T. N	N Aktivität ↑	SILBERGELD, E.K. et al. 1973a (≙1974b ≙1974c)
M	5500 ppm	T Muttertiere Säugzeit u. N	N Aktivität ↑	SILBERGELD, E.K. et al. 1973b
M erw.	5500 ppm	T	Lernen ↓	OGILVIE, D.M. 1977
M	2750 ppm	T Muttertiere Säugzeit u. N	N Aktivität ↑	DOMER, F.R. et 1978

R = Ratten
M = Mäuse
erw. = erwachsen
entw. = entwöhnt
F = Futter
T = Trinkwasser
S = Schlundsonde
p.p. = post partum
N = Nachkommen
$\not\sigma$ = unverändert im Vergleich zu den Kontrollen
↑ = erhöht bzw. verbessert im Vergleich zu den Kontrollen
↓ = erniedrigt bzw. verschlechtert im Vergleich zu den Kontrollen
F_2-N = Nachkommen der 2. Generation

SAUERHOFF, M.W. et al. 1973
Die Würfe von Sprague-Dawley-Ratten wurden bei der Geburt auf 1o Tiere und mit 5 Tagen auf 6 Tiere reduziert. Die Muttertiere bekamen während der Säugzeit Standardfutter mit 0 oder 4 % Bleicarbonat (31 2oo ppm Pb) (Kreuzfütterung). Am 17.Tag der Studie wurde der Pb-Gehalt im Futter auf 4o ppm erniedrigt.
Die Pb-Nachkommen zeigten während der 4. Woche Hyperaktivität und Aggressivität und übermässiges stereotypes self-grooming. Mit 25 bis 28 Lebenstagen war die Aktivität der Pb-Tiere, gemessen mit dem Selective Activity Meter, im Vergleich zu den Kontrollen, um 4o bis 9o % erhöht.
Im Gehirn der Pb-Tiere war die Pb-Konzentration achtfach höher, NE war unverändert, und DA 2o % niedriger als bei den Kontrollen.

AVERY, D.D. et al. 1974
15 35o bis 4oo g schwere männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden nach 24 Stunden Futterentzug in einer standard operant conditioning chamber bei verschiedenen Verstärkungen trainiert. Danach erhielten die Tiere 23 Stunden am Tag kein Futter, Wasser war stets ad lib.. Die Tiere bekamen keine Behandlung oder per Magensonde 1 ml Erdnussöl, 2 oder 1o mg/kg KG Bleitetraäthyl, je in 1 ml Erdnussöl. Nach den Pb-Gaben wurden die Tiere an 6 aufeinanderfolgenden Tagen je 3o Minuten lang bei Fr-5 getestet.
Nur die Tiere, die die hohe Pb-Dosis bekommen hatten, drückten den Hebel seltener.

In einem weiteren Versuch wurden 47 365 bis 425 g schwere männliche Sprague-Dawley-Ratten wie im ersten Versuch gehalten. Zufällig ausgewählte Tiere erhielten per Magensonde 1 ml Erdnussöl mit 0; 2; 4; 6; 8 oder 1o mg/kg KG Bleitetraäthyl; die anderen Tiere erhielten entsprechende Dosen Tetraäthylsilan. 72 Stunden danach wurde die two-choice position discrimination task in einer shuttle-box bestimmt.
Pb hatte keinen Einfluss auf die Zahl der trials, um das avoidance Kriterium zu erreichen; wohl aber bei der Aquisition: Hier lernten die Tiere, die die beiden höchsten Pb-Dosen erhalten hatten, langsamer als alle anderen.

In einem dritten Versuch erhielten 24 375 bis 41o g schwere männliche Sprague-Dawley-Ratten, gehalten wie in obigen beiden Versuchen, die in Versuch 2 angewandten Gesamtdosen, gleichmässig auf 5 Tage verteilt (9., 7., 5., 3. und 1 Tag vor dem Training). Getestet wurde wie in Versuch 2.
Die Pb-Tiere brauchten genau so lange wie die Kontrollen, um das avoidance Kriterium zu erreichen.

In einem vierten Versuch wurden 24 375 bis 425 g schwere männliche Sprague-Dawley-Ratten wie in den obigen drei Versuchen gehalten. 24 Stunden vor und 24 Stunden nach der Gabe von 1 ml Erdnussöl mit 0; 2; 4; 6; 8 oder 1o mg/kg KG Bleitetraäthyl wurde 3 Minuten lang das open-field-Verhalten untersucht.
Blei hatte keinen Einfluss auf die open-field-Aktivität, auch zwischen den verschiedenen Blei-Dosen ergaben sich keine Unterschiede.

MICHAELSON, I. A. et al. 1974 (≙ 1973)
Sprague-Dawley-Ratten bekamen während der Tragzeit Standardfutter und Leitungswasser ad lib.. Bei der Geburt wurden die Würfe auf 1o Tiere reduziert, mit 5 Tagen dann auf 6 Tiere. Die Mütter erhielten nach dem Werfen Futter mit 0 oder 5 % Pb-Acetat (27 3oo ppm Pb) und Leitungswasser. (Die Milch der Tiere enthielt, wie die Autoren in einer früheren Studie festgestellt hatten, 25 ppm Blei). Ab dem 16.Lebenstag der Nachkommen wurde der Pb-Gehalt des mütterlichen Futters auf 25 ppm reduziert, da jetzt die Nachkommen auch das Futter der Mutter erreichen konnten. Mit 23, 24 und 25 Tagen wurde die spontane Aktivität der ganzen Gruppe von 6 Tieren während 24 Stunden mit einem activity meter bestimmt.
Die Pb-Nachkommen hatten retardiertes Körperwachstum, aber weder Paraplegie noch deutlich sichtbare vaskuläre Schäden im Cerebellum.
Nach 25 ppm Blei postnatal war die Aktivität um 4o bis 93 % grösser als bei den Kontrollen.

SOBOTKA, T.J. et al. 1974 b
Die Würfe von Sprague-Dawley-Ratten wurden auf 1o Tiere reduziert und die insgesamt 127 männlichen Nachkommen erhielten zwischen dem 3. und 21. Lebenstag täglich per Schlundsonde 0; 9; 27 oder 81 mg/kg KG Pb-Acetat in Wasser. Mit 22 Tagen wurden die Jungen entwöhnt und bekamen Futter und Wasser ad lib.. Mit 24 bis 28 Tagen wurde ihre spontane motorische Aktivität 3o Minuten lang in einem Photoaktometer bestimmt.
Die Pb-Tiere unterschieden sich in ihrer Aktivität nicht von den Kontrollen.

BRADY, K. et al. 1975
68 3o Tage alte CFE-Ratten bekamen bis zum 9o. Tag täglich per Schlundsonde destilliertes Wasser mit 0 oder 500 mg/kg KG Pb-Acetat. Mit 9o Tagen wurden die Tiere gepaart; es gab die Gruppen: Pb-Pb (beide Eltern hatten Pb bekommen); Pb-N (nur die Mütter hatten Pb bekommen); N-Pb (nur die Väter hatten Pb bekommen) oder N-N (kein Elternteil hatte Pb bekommen). Die Mütter erhielten die entsprechenden Behandlungen während der Trag- und Säugzeit weiter. Ab dem 3o. Lebenstag wurde die black-white discrimination der Nachkommen im water T-maze untersucht.
Die Tiere der drei Pb-Gruppen unterschieden sich in ihrem Lernen nicht voneinander, irrten aber insgesamt häufiger als die Kontrollen.

BROWN, D.R. 1975
Sprague-Dawley-Ratten erhielten während der Tragzeit Futter und Leitungswasser ad lib.. Bei der Geburt wurden die Würfe auf 1o Tiere reduziert. Nach dem Werfen bis zur Entwöhnung der Jungen mit 21 Tagen erhielten die Mütter Trinkwasser, das 0 oder 100 ppm Pb enthielt (entsprach einer durchschnittlichen täglichen Zufuhr von 17,5 mg/kg KG Pb). Nach der Entwöhnung mit 21 Tagen bekamen die weiblichen Nachkommen kein Pb mehr. Ab der 8. Lebenswoche wurde zwei Wochen lang die performance im T-maze bestimmt.
Die Pb-Tiere lernten schlechter als die Kontrollen.
Bekamen die Muttertiere vom Werfen bis zur Entwöhnung der Jungen am 21. Tag täglich per Schlundsonde 0 oder 25 mg/kg KG Pb, so lernten die männlichen Pb-Nachkommen mit 8 bis 1o Wochen im T-maze ebenfalls schlechter als die Kontrollen.

Säugende Muttertiere erhielten entweder vom 1. bis 1o.Tag nach dem Werfen oder 11. bis 21.Tag täglich per Schlundsonde 35 mg/kg KG Pb. Nur die Nachkommen, deren Mütter vom 1. bis zum 1o.Tag Pb bekommen hatten, zeigten im T-maze schlechteres Lernen. In ihrer open-field-Exploration, im rearing, in der Defäkation und der spontanen motorischen Aktivität unterschieden sich die 7 Wochen alten Nachkommen nicht voneinander.

Erhielten säugende Muttertiere vom 11. bis 21.Tag nach dem Werfen entweder 0; 35; 7O oder 14o mg/kg KG/Tag Pb per Schlundsonde, so zeigten mit 8 Wochen nur die Nachkommen der höchsten Pb-Dosis Lerndefizite im T-maze (nach dieser Dosis kam es auch zur Abnahme des KG).

GOLTER, M. et al. 1975
Die Nachkommen von Sprague-Dawley-Ratten bekamen vom 1. bis 16.Lebenstag täglich per Schlundsonde 0,1 ml einer 2%igen Na-Acetat-Lösung oder einer 2%igen Pb-Acetat (4,0 mg Pb) und wurden mit 16 Tagen entwöhnt. Danach bekamen die Pb-Tiere Standardfutter mit 4o ppm Pb, die Kontrollen Standardfutter jeweils ad lib.. Wasser war auch ad lib.. Mit 5 und 6 Wochen wurde bei je 6 Tieren die spontane motorische Aktivität über 24 Stunden bestimmt (Apparat nicht angegeben).
Die Pb-Tiere waren aktiver als die Kontrollen.

GRANT, L.D. et al. 1975
Long-Evans-Hauben-Ratten erhielten vom 1. bis 3o. Lebenstag per Magensonde 0; 1O; 25;1oo oder 2oo mg/kg KG /Tag Pb (als Pb-Acetat) in einer Milchlösung. Mit 4o bis 45 und mit 8o bis 9o Tagen wurden die Tiere in einem runden photocell activity cage getestet. Ab dem 9O. Lebenstag wurden die Tiere im T-maze und in einer operant Kammer bei verschiedenen Verstärkungen getestet.
Mit 4o bis 45 Tagen waren die männlichen Pb-Tiere auffallend hyperaktiv, besonders jene, die 25 mg/kg Pb erhalten hatten. Die weiblichen Pb-Tiere waren weniger hyperaktiv. Mit 8o bis 9o Tagen bestand bei den männlichen Pb-Tieren noch eine dosisabhängige Hyperaktivität, während die weiblichen Pb-Tiere aller Dosen leicht erniedrigte Aktivität zeigten.
Die neonatale Pb-Gabe hatte keinen Einfluss auf das Lernen im T-maze und in der operant chamber.

REITER, L.W. et al. 1975
Männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 4o Tage lang 0; 5 oder 5o ppm Pb im Trinkwasser. Danach wurden die Tiere gepaart und die Weibchen bekamen während Trag- und Säugzeit weiterhin die entsprechenden Pb-Dosen. Nach der Entwöhnung erhielten die Nachkommen 18o Tage lang ebenfalls die entsprechenden Pb-Mengen. Diese F_1-Generation wurde mit 9o Tagen gepaart, und die F_2-Tiere demselben Pb-Procedere unterzogen. Die lokomotorische Aktivität der 12o Tage alten männlichen Tiere der F_1- und F_2-Generation wurde an 5 Tagen je 23 Stunden lang in einem residential maze bestimmt. Futter und Wasser waren dabei ad lib..
Pb bewirkte eine nicht-dosenabhängige Abnahme der lokomotorischen Aktivität. Die Tiere der F_1- und der F_2-Generation unterschieden sich nicht voneinander.

SOBOTKA, T. J. et al. 1975
Die Würfe von Charles-River-Ratten wurden auf 1o Tiere reduziert. Jeder männliche Nachkomme bekam vom 2. oder 3. bis zum 2o. oder 21.Lebenstag täglich per Schlundsonde 0; 9; 27 oder 81 mg/kg KG Pb-Acetat. Einen Tag nach der letzten Pb-Acetat-Gabe wurden die Jungen entwöhnt und hatten Futter und Wasser ad lib.. Bei jeweils verschiedenen Tieren wurden mit 4 bis 5 Wochen die Exploration und die allgemeine motorische Aktivität in einem Photoaktometer, mit 1 bis 2 Monaten die step-out latency und die passive avoidance, mit 6 Wochen das one-way und das two-way avoidance learning in einer shuttle-box, mit 2 Monaten das operant conditioning, mit 3 Monaten das avoidance/escape operant conditioning oder mit 5 Monaten das two-way avoidance-Lernen in einer shuttle-box bestimmt.
Bei den männlichen Neugeborenen ergab sich ein dosenabhängiger Anstieg der Mortalität, bei der höchsten Pb-Dosis betrug die kumulative Mortalität 41 %.
Nur jene Tiere, die 27 oder 81 mg/kg KG Pb-Acetat bekommen hatten, erlernten die two-way avoidance in der shuttle-box schlechter als die Kontrollen. Die postnatale Pb-Gabe hatte auf die übrigen bestimmten Parameter der Lokomotorik, der Exploration und des Lernens keinen Einfluss.

DRISCOLL, J.W. et al. 1976
18 erwachsene Ratten wurden in Gruppen von 2 Weibchen und 1 Männchen zusammengesetzt. Jede Gruppe erhielt Standardfutter und Trinkwasser mit 0; 10^{-4} M oder 10^{-2} M Pb-Acetat (20,7 oder 2o70 ppm Pb). Die Nachkommen erhielten dieselben Pb-Lösungen wie ihre Eltern. Die hohe Pb-Dosis bewirkte eine Gewichtsreduktion; in der Wurfgrösse unterschieden sich die drei Behandlungsgruppen nicht. Je 4 männliche erwachsene Tiere, die die hohe Pb-Dosis erhalten hatten, und der Kontrollen wurden auf 9o % ihres free-feeding-Gewichtes gebracht und hatten an 2 aufeinander folgenden Tagen eine Diskrimination in einem Y-maze zu lernen. Danach erfolgte ein Umlernen im Y-maze.
Die Pb-Tiere erlernten die Diskrimination schlechter als die Kontrollen. Beim Umkehrlernen unterschieden sich aber beide Gruppen nicht voneinander.
In einem 2.Versuch wurde bei 82 31 Tage alten Ratten beiderlei Geschlechts, die wie im obigen Versuch aufgezogen worden waren, 2 Minuten lang die Aktivität und die Defäkation im open-field bestimmt.
Die Blei-Tiere, die die hohe Dosis bekommen hatten, waren weniger aktiv als die Kontrollen, und die Blei-Tiere, die die niedrige Konzentration bekommen hatten, die sich in ihrer Aktivität nicht unterschieden. In der Defäkation unterschieden sich alle drei Gruppen nicht. Geschlechtsunterschiede ergaben sich keine. In einem 3.Versuch wurde bei je 5 männlichen 7o Tage alten Ratten der Gruppe hohe Blei-Dosis und Kontrollen, die zuvor im open-field getestet worden waren, an 4 aufeinanderfolgenden Tagen die avoidance in einer two-way shuttle-box bestimmt.
Die Pb-Tiere lernten besser als die Kontrollen, den Schock zu vermeiden.
In einem 4.Versuch wurden je 12 12o bis 18o Tage alte männliche Ratten der drei Gruppen, die zuvor im open-field getestet worden waren, an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in der automatischen two-way shuttle box ge-

testet.
In der freien und in der punished condition lernten jeweils die Kontrollen und die Tiere, die die hohe Pb-Dosis bekommen hatten, besser als jene, die niedrige Pb-Dosis bekommen hatten.

KOSTAS, J. et al. 1976
Nach dem Werfen bekamen 16 Long-Evans-Rattenmütter 2o Tage lang Standardfutter mit O; O,O5; O,5 oder 5 % Pb-Acetat. Als die Nachkommen 21 Tage alt waren, wurde die Pb-Konzentration im Futter auf O; O,25 ; 2,5 und 25 ppm reduziert. Mit 23 Tagen wurden die Nachkommen entwöhnt und erhielten das entsprechende Futter noch bis zum 35.Lebenstag,danach bekamen alle Standardfutter. Mit 7o Tagen wurde die spontane alternation der männlichen Nachkommen in einem Y-maze, mit 75 bis 77 Tagen die shuttle acitivity in einer Kammer mit toggle floor, und mit 9o bis 93 Tagen eine Stunde lang die Aktivität in einem Laufrad getestet.
Die spontane alternation aller Pb-Tiere war niedriger als die der Kontrollen. Pb erhöhte die shuttle Aktivität, doch in der Laufrad-Aktivität gab es zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen keinen Unterschied.

KREHBIEL, D. et al. 1976
22 Sprague-Dawley-Ratten erhielten ab dem 2.Tag nach dem Werfen bis zur Entwöhnung der Jungen mit 21 Tagen morgens und abends per Schlundsonde destilliertes Wasser mit O oder 83o mg/kg KG/Tag Pb-Acetat; oder vom 2. bis 8.Tag destilliertes Wasser mit O oder 83o mg/kg KG/Tag Pb-Acetat, wobei dann ab dem 9.Tag der Säugzeit die Pb-Konzentration auf 1,25 g/kg/Tag Pb-Acetat erhöht wurde. Die jeweiligen Kontrollen wurden paargefüttert. Die Würfe waren unmittelbar nach der Geburt auf 1o, am 5.Tag auf 6 reduziert worden. Ab dem 16.Lebenstag erhielten die Tiere, deren Mütter die niedrigere Konzentration an Blei erhalten hatten, Futter mit 25 ppm Pb, die Tiere der Mütter mit der hohen Pb-Dosis Futter mit 37,5 ppm Pb. Die Nachkommen bekamen nach der Entwöhnung das entsprechende Futter weiter und wurden paargefüttert mit den Kontrollen.
Die Aktivität der ganzen Würfe wurde zwischen dem 24. und 27.Lebenstag 23,5 Stunden lang bei Wasser und entsprechendem Futter ad lib. im photoactivity Apparat bestimmt. Einzelne Tiere wurden mit 28 oder 29 und dann mit 35 oder 36 Tagen in der letzten halben Stunde der Lichtphase 1o Minuten lang beobachtet.
Weder in der 23,5 Stunden Aktivität im photoactivity Apparat noch in locomotion, rearing, self-grooming, exploratory sniffing und inactivity unterschieden sich die Pb-Tiere von den Kontrollen.

CHOW, C. et al. 1977
Ratten bekamen 4 bis 6 Wochen lang Trinkwasser mit O; 5; 13 oder 2O mM Pb-Acetat (1o35; 2691 oder 4140 ppm Pb). Ihre Mütter hatten während der Säugzeit ähnliche Pb-Gaben erhalten.
Die Pb-Tiere zeigten eine höhere spontane motorische Aktivität als die Kontrollen.

HASTINGS, L. et al. 1977
Charles-River-Rattenmütter erhielten nach dem Werfen bis zur Entwöhnung der Jungen mit 21 Tagen Leitungswasser (< als O,O5 ppm Pb), oder destilliertes Wasser mit 1o9 oder 545 ppm Pb. Ihre Würfe wurden am Tag 7 auf

je 6 männliche Nachkommen reduziert, die nicht an die Wasserflaschen der Muttertiere gelangen konnten. Nach der Entwöhnung bekamen die Nachkommen bis zum 90. Lebenstag Leitungswasser und Standardfutter ad lib.. Mit 3o bis 51 Tagen wurde bei den Tieren der hohen Pb-Dosis und den Kontrollen die Aktivität im Wahmann Laufrad bestimmt. Ab dem 9o. Tag wurde drei Wochen lang die visuelle Unterscheidung in Coulbourn-Testkäfigen bestimmt. Während dieser Zeit wurden die Tiere auf 85 % ihres baseline Körpergewichtes gehalten.
In den ersten 3 Stunden waren die Pb-Tiere im Laufrad aktiver als die Kontrollen. In der ganzen 3-wöchigen Testzeit im Laufrad unterschieden sich die Gruppen in ihrer Gesamtaktivität oder in ihrer nächtlichen Aktivität nicht. Die visuelle Unterscheidung erlernten alle Tiere gleich gut.

OVERMANN, S.R. 1977
Die Nachkommen von 4 Long-Evans-Ratten wurden innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt kreuzgefüttert und erhielten vom 3. bis zum 21.Lebenstag per Schlundsonde 0; 10; 30 oder 90 mg/kg KG Pb-Acetat in destilliertem Wasser. Futter und Wasser waren ad lib.. Zwischen dem 22. und 65. Tag wurde an 4 Tagen 2 mal täglich die Aktivität in einer jiggle-type activity chamber bestimmt. Mit 26 bis 69 Tagen wurde die aktive und passive avoidance in einer avoidance Kammer, mit 67 bis 89 Tagen die response inhibition in einer operant chamber, und mit 79 bis 117 Tagen einfaches und komplexes Lernen in einem E-maze bestimmt.
Die motorische Koordination wurde mit 3o bis 7o Tagen auf einem rotarod getestet.

Die Pb-Tiere waren im Zitterkäfig sowohl bei Licht als auch bei Dunkelheit aktiver als die Kontrollen. Nur die 9o mg/kg Pb-Acetat-Tiere erlernten die aktive avoidance schlechter als die Kontrollen; nur diese Tiere zeigten eine langsamere Extinktion. Die passive avoidance erlernten alle Tiere gleich gut. Die motorische Koordination der Tiere, die 3o oder 9o mg/kg Pb-Acetat bekommen hatten, war verschlechtert. Die response inhibition in der operant chamber lernten alle Pb-Tiere (dosenabhängig) schlechter als die Kontrollen. Die verschiedenen Lernaufgaben im E-maze erlernten alle Tiere gleich gut.

REITER, L. 1977 a
Sprague-Dawley-Rattenmütter erhielten vom Werfen an Standardfutter mit 5% Pb CO_3 (39ooo ppm Pb); die beiden Kontrollgruppen erhielten das Standardfutter entweder ad lib. oder paargefüttert mit den Pb-behandelten Tieren. Ab dem 16.Tag postpartum wurde das Pb aus dem Futter weggelassen und stattdessen dem Trinkwasser zugefügt (5o ppm Pb). Die Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt und erhielten während der ganzen Studie Pb-haltiges Trinkwasser. Mit 13, 16, 29 und 44 Tagen wurde für je 4 Minuten die exploratorische Aktivität der männlichen Pb- und pair-fed-Nachkommen bestimmt. Mit 12o Tagen wurde 4 Tage hintereinander die Aktivität im residential maze mit Photodedektoren bestimmt.
Die Pb-Tiere zeigten eine vorübergehende Hyperaktivität (mit 13 Tagen 2o8 % der pair-fed Kontrollen), die bis zum 28.Tag andauerte und mit 44 Tagen auf den Normalwert zurückgekehrt war. In ihrer 4-tägigen Aktivität im residential maze unterschieden sich die Tiere aller 3 Gruppen nicht.

WINNEKE, G. et al. 1977
2o Wistar-Ratten bekamen 6o Tage vor der Paarung und während Trag- und Säugzeit Futter mit O oder 745 ppm Pb. Bei 4o zufällig ausgewählten männlichen Nachkommen wurde zwischen dem 1oo. und 2oo.Lebenstag Lokomotorik, Exploration und Emotionalität an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in einem modifizierten open-field untersucht, wobei das Verhalten 2 Minuten lang mit einem Video-Gerät aufgezeichnet wurde. Ferner mussten die Tiere 2 verschieden schwere visuelle Diskriminationen in einem Lashley jumping stand erlernen, wobei die Futteraufnahme auf 8o % reduziert worden war.
Die Pb-Tiere zeigten im open-field höhere ambulation, höheres rearing und grooming. Die schwierige Diskriminations-Aufgabe erlernten nur die Kontrollen, die leichtere Kontroll- und Pb-Tiere gleich gut.

DRISCOLL, J.W. et al. 1978
9 erwachsene Sprague-Dawley-Ratten erhielten nach der Paarung Trinkwasser mit O; 10^{-4} M oder 10^{-2} M Pb-Acetat (2o,7 oder 2o7o ppm Pb). Sie bekamen das entsprechende Trinkwasser auch noch während des ganzen Experiments. Die Würfe wurden bei der Geburt auf 1o Tiere reduziert. Mit 3o Tagen wurde bei 81 Nachkommen beiderlei Geschlechts an 3 aufeinanderfolgenden Tagen für je 5 Minuten die Aktivität im open-field bestimmt.
Am 1.Tag waren die Tiere, die die geringere Pb-Dosis bekommen hatten, aktiver als die Tiere, die die hohe Pb-Dosis bekommen hatten und auch als die Kontrollen. Letztere unterschieden sich nicht voneinander. Am 2. und am 3.Tag waren die Tiere beider Pb-Dosen, die sich nicht unterschieden, aktiver als die Kontrollen. Geschlechtsunterschiede bestanden keine.
In einem 2.Versuch bekamen bei sonst gleichen Bedingungen 8 Tiere eines Wurfes nur so viel Trinkwasser, wie die Tiere, die im vorigen Experiment die hohe Pb-Dosis erhalten hatten, gesoffen hatten. Mit 3o Tagen wurde die open-field-Aktivität dieser 3 männlichen und 5 weiblichen Nachkommen bestimmt.
Die Limitierung des Trinkwassers hatte keine Wirkung auf die Aktivität im Vergleich zu der Aktivität der ad lib.-Wassergruppe des Versuchs 1.

DUBAS, T.C. et al. 1978
Die Würfe von 1o Sprague-Dawley-Ratten wurden am 1.Tag auf je 1o Tiere reduziert. Die Nachkommen erhielten vom 1. bis 21.Tag per Magensonde 5o µg/Tier Pb (als Pb-Acetat) in 0,03 ml oder dieselbe Menge Na-Acetat. Nach der Entwöhnung mit 21 Tagen gab es Standardfutter und Leitungswasser mit 8o ppm Pb bzw. entsprechender Menge Na-Acetat. Mit 8 Wochen erhielten 2 Pb-Gruppen kein Pb mehr, sondern nur noch 4 Wochen lang die Trägersubstanz allein, während die anderen Gruppen noch bis zur 12.Woche Pb erhielten.
Mit 6, 8, 1o und 12 Wochen wurde die Aktivität von jeweils 6 Tieren auf einmal mit dem "Varimex" activity meter bestimmt.
Nur mit 6 und mit 8 Wochen war die Aktivität der Pb-Tiere höher als die der Kontrollen. Mit 1o und mit 12 Wochen unterschieden sich die Pb-Tiere in ihrer Aktivität nicht von den Kontrollen, auch unabhängig davon, ob sie ab der 8.Woche weiterhin Pb bekommen hatten oder nicht.

GROSS-SELBECK, E. 1978 a
Nach ihrer Entwöhnung erhielten männliche Wistar-Ratten 2o Wochen lang Futter mit 1ooo ppm Pb, bis ihr Pb-Gehalt im Blut 21 bis 24 µg/1oo ml betrug. Locomotion, rearing, grooming und defecation wurden im open-field untersucht, das konditionierte Verhalten in einer Skinner Box, wobei die Schwierigkeit der Programme gesteigert wurde.
Die Pb-Tiere zeigten im open-field und bei den einfacheren Aufgaben in der Skinner Box kein verschlechtertes Verhalten; wohl aber bei schwierigen Aufgaben in der Skinner Box.

ZENICK, H. et al. 1978
1o weibliche Charles-River-Ratten erhielten 7o bis 8o Tage vor der Paarung und dann während Trag- und Säugzeit täglich O oder 1ooo mg/kg KG/Tag Pb-Acetat in verschiedenen Mengen aqua dest. in einem restricted water schedule. Die Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt und bekamen alle aqua dest. Bei 2o Nachkommen beiderlei Geschlechts wurde ab dem 3o. Lebenstag 1o Tage lang eine Helligkeitsunterscheidung und ab dem 54.Tag 9 Tage lang eine Formenunterscheidung jeweils in einem water T-maze durchgeführt.
Die Pb-Tiere irrten häufiger als die Kontrollen, hatten aber in beiden Unterscheidungsaufgaben kürzere Schwimmzeiten.

CORY-SLECHTA, D. A. et al. 1979
37 entwöhnte 2o bis 22 Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten bekamen 35 Tage lang Futter ad lib. und 5o; 3oo oder 1ooo ppm Pb-Acetat im Trinkwasser oder Leitungswasser. Nach 35 Tagen begannen die 6o-tägigen Verhaltenstests in einer operant conditioning chamber. Jetzt erhielten die Ratten nur noch so viel Standardfutter, um eine tägliche Gewichtszunahme von 1 bis 3 g zu erzielen.
Lernschwache Tiere (in beiden Gruppen gleich häufig) wurden eliminiert (!).
Nach 5o und 3oo ppm Pb-Acetat war die Antwortrate erhöht und die Latenz hatte abgenommen. Tiere, die 1ooo ppm Pb-Acetat bekommen hatten, antworteten während der ersten 2o Tage seltener als die Kontrollen; die Antworthäufigkeit nahm während des Versuches zu und übertraf schliesslich die der Kontrollen.
Nach Absetzen der 5o ppm Pb-Acetat fielen Antwortrate und Latenz schrittweise wieder auf Kontrollwerte.

DANTZER, R. et al. 1979
Wistar-Ratten bekamen vom Tag des Werfens bis zur Entwöhnung der auf 9 Tiere pro Wurf reduzierten Nachkommen mit 21 Tagen Futter mit O; 5; 1o; 2o oder 4o ppm Pb-Acetat (ergab bei 4o ppm Pb-Acetat im Futter etwa 4o ppm Pb in der Milch). Die Nachkommen der höchsten Pb-Dosis wurden erst mit 28 Tagen entwöhnt. Bei den männlichen Nachkommen wurde zwischen dem 2. und 3. Lebensmonat 23 Stunden lang die allgemeine Aktivität im open-field mit Photozellen bestimmt. Die Exploration wurde 5 Minuten lang in einer zweigeteilten Kammer bestimmt. Mit 4 Monaten wurde die active avoidance in der shuttle-box bestimmt, mit 6 Monaten die passive avoidance.
Nur die 5 ppm Pb-Acetat im Futter waren nicht toxisch; bei 4o ppm Pb-Acetat betrugt die Mortalität 41,7 %.

Nur nach 4o ppm Pb-Acetat im Futter waren die allgemeine Aktivität im open-field und die Exploration erhöht und das Lernen der active avoidance besser. Die passive avoidance lernten alle Tiere gleich gut.

FLYNN, J.C. et al. 1979
32 weibliche Long-Evans-Ratten erhielten nach der Paarung bis zur Entwöhnung der Jungen mit 22 Tagen Leitungswasser oder eine 0,5 %ige Pb-Acetat-Lösung (275o ppm Pb)Die Würfe wurden am 2.Lebenstag auf 5 männliche und 3 weibliche Tiere reduziert. Je 1 männlicher Nachkomme jeder Gruppe wurde z.T. nach Wasserentzug 12 Tage lang in einem radial maze mit 8 Gängen getestet. Dabei wurde die Zahl der betretenen Gänge als Mass für die Gesamtaktivität genommen.
Die Pb-Tiere unterschieden sich in ihrer Gesamtaktivität nicht von den Kontrollen.

In einem zweiten Versuch erhielten 12 Long-Evans-Ratten vom 5.Tag der Tragzeit bis zum Werfen Wasser mit 2000 ppm Pb. Die Kontrollen erhielten so viel zu trinken, wie das Pb-Tier tagszuvor getrunken hatte. Die Pb-Nachkommen erhielten nach der Geburt per Schlundsonde 225 mg/kg KG Pb, die gepaarten Kontrollen bekamen entsprechende Mengen destilliertes Wasser. Nach der Entwöhnung bekamen die Pb-Tiere Wasser mit 25oo ppm Pb, die Kontrollen entsprechende Mengen Leitungswasser. Bei den männlichen Nachkommen, die ab dem 3o.Lebenstag einzeln in einem Käfig gelebt hatten, wurde zwischen dem 49. und 58. Tag die Aktivität und die spontane alternation in einem radial maze bestimmt. An 2 aufeinanderfolgenden Tagen wurde für jeweils 1o Minuten die Aktivität im open-field bestimmt. Die passive avoidance wurde in einer zweigeteilten Box mit guillotine door untersucht.
Die Pb-Tiere und die Kontrollen unterschieden sich im maze weder in ihrer Aktivität noch in ihrer spontanen alternation. Im open-field waren die Pb-Tiere ab der 3.Minute weniger aktiv als die Kontrollen. Bei der passiven avoidance brauchten die Pb-Tiere genau so viel trials wie die Kontrollen, um das Kriterium zu erreichen.

In einem dritten Versuch bekamen die Long-Evans-Ratten während der Tragzeit Wasser mit 0 oder 2ooo ppm Pb. Die Pb-Nachkommen erhielten vom 1. bis zum 21.Tag per Schlundsonde 9o mg/kg KG Pb, und nach der Entwöhnung bis zum 33.Tag Wasser mit 25oo ppm Pb, danach gab es Leitungswasser ad lib.. Die Kontrollen erhielten vom 1. bis zum 21.Lebenstag entsprechende Mengen aqua dest.p.o. und nach der Entwöhnung Leitungswasser. Bei den männlichen Nachkommen wurde zwischen dem 3o. und 33. Lebenstag jeweils für 15 Minuten die Aktivität und zwischen dem 58. und 6o. Tag die shuttle avoidance in einer shuttle-box bestimmt.
Die Pb-Tiere unterschieden sich weder in ihrer Aktivität noch in der Zahl der escape oder avoidance responses von den Kontrollen.

In einem vierten Versuch wurden Long-Evans-Ratten wie in Versuch 2 behandelt mit der Ausnahme, dass Pb-Tiere und Kontrollen eine Woche vor den Verhaltenstests Futter und Wasser ad lib. bekamen.
Die durchschnittlichen Aktivitäts Scores lagen zwischen jenen der Kontrollen und denen der Pb-Tiere in Versuch 2. Die Pb-Tiere zeigten nur Hypoaktivität, wenn sie gerade Pb bekamen; wurde die Pb-Zufuhr beendet, so stiegen die Aktivitätslevel wieder auf normal.

GEIST, C. et al. 1979
21 entwöhnte männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten ab dem 23. Lebenstag bis zu 35 Tage lang Standardfutter und Wasser mit 0; 25 oder 5o ppm Pb-Acetat ad lib.. Ab dem 35.Lebenstag begannen die Tests im Hebb-Williams closed-field maze. Mit 53 Tagen bekamen die Tiere nur noch eine Stunde am Tag Futter. 5 Tage lang wurde dann im Hebb-Williams closed-field maze ohne Barrieren getestet.
In ihrer Latenz unterschieden sich alle Tiere nicht voneinander. Die Pb-Tiere durchliefen den maze aber langsamer als die Kontrollen. Bei den 12 Testproblemen machten die Pb-Tiere mehr Fehler als die Kontrollen.

GOVONI, S. et al. 1979
Sprague-Dawley-Ratten erhielten ab dem 16.Tag der Tragzeit Futter ad lib. und Trinkwasser mit 0 oder 1375 ppm Pb (als Acetat) ad lib.. 48 Stunden nach der Geburt wurden die Würfe auf 1o Tiere reduziert und bekamen nach der Entwöhnung entsprechend Pb- oder Na-Acetat wie ihre Mütter. Mit 5 Wochen wurde die motorische Aktivität bestimmt (Methode nicht angegeben).
Die Pb-Tiere zeigten eine um 5o % höhere motorische Aktivität.

VERLANGIERI, A.J. 1979
24 weibliche Wistar-Ratten erhielten 14 Tage vor der Paarung mit männlichen Tieren, die kein Pb bekommen hatten, Trinkwasser mit 0 oder 74 ppm Pb (als $PbCl_2$). Futter war ad lib.. Nach erfolgreicher Paarung erhielten die Weibchen das entsprechende Trinkwasser während Trag- und Säugzeit weiter. Mit 28 Tagen wurden die Nachkommen nach Geschlecht getrennt und erhielten weiterhin entweder Pb-haltiges oder destilliertes Trinkwasser. Gleichzeitig wurde auf einen 23 Stunden Hell- und 5 Stunden Dunkelzyklus im Tierstall umgestellt. Die Pb-Belastung betrug insgesamt 14 Monate. Die Aktivität der Nachkommen beiderlei Geschlechts wurde an verschiedenen Tagen jeweils 5 Stunden lang während der Dunkelphase im Wahman Laufrad bestimmt. Während dieser Zeit war das entsprechende Trinkwasser verfügbar, aber kein Futter. In den anschliessenden Monaten wurde noch die Wirkung von Lärmstress auf die Laufrad-Aktivität untersucht.
Die männlichen und die weiblichen Pb-Nachkommen zeigten niedrigere Aktivität als die Kontrollen. Die weiblichen Tiere zeigten stets höhere Laufrad-Aktivität als die männlichen. Lärmstress beeinflusste die Aktivität der männlichen und der weiblichen Pb-Tiere nicht, bei den männlichen Kontrollen reduzierte der Stress die Laufrad-Aktivität und bei den weiblichen Kontrollen erhöhte er sie.

ZENICK, H. et al. 1979
15 21 Tage alte entwöhnte weibliche Charles-River-Ratten erhielten täglich 0 oder 75o mg/kg KG Pb-Acetat in verschiedenen Mengen destilliertem Wasser. Die Wassergabe war ein "restricted water intake", d.h. anfänglich war das Trinkwasser 14 Stunden verfügbar, danach 18 Stunden am Tag. Die Pb-Konzentration des Wassers war dann so, dass die Aufnahme von 75o mg/kg KG/Tag Pb-Acetat sichergestellt war. Zwischen dem 9o. und loo.Lebenstag erfolgte die Paarung. Während Trag- und Säugzeit erhielten die Pb-Tiere weiterhin täglich 75o mg/kg Pb-Acetat im Trinkwasser. Die Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt. Die Hälfte der Nachkommen der Pb-Mütter bekam bis zum Ende der Studie weiterhin Pb, die andere Hälfte und die Nachkommen der Kontrollen erhielten post-

natal stets destilliertes Wasser. Mit 42 bis 49 Tagen begann das Konditionieren in einer operant chamber, wobei die Nachkommen auf 8o % ihres free-feeding Gewichtes gebracht und gehalten wurden.
Die Pb-Tiere waren bei der Geburt kleiner als die Kontrollen. Mit 21 Tagen waren diese Unterschiede jedoch nicht mehr vorhanden.
Die Tiere, die sowohl vor als auch nach der Entwöhnung Pb im Trinkwasser bekommen hatten, lernten schlechter als die Tiere der beiden anderen Gruppen, die sich in ihrem Lernen nicht unterschieden.

GRANT, L. D. et al. 198o
21 Tage alte weibliche Charles-River-Ratten erhielten 6 bis 7 Wochen vor der Paarung mit Männchen desselben Stammes, die kein Pb bekommen hatten, ein Pb-freies Futter und über das Trinkwasser verschiedene Mengen Pb. Die Tiere der Gruppe A bekamen O; O,5; 5; 5o oder 25o ppm Pb im Trinkwasser, die Tiere der Gruppe B O; 5; 25 oder 5o ppm Pb. Die Nachkommen erhielten nach der Entwöhnung mit 21 Tagen dieselbe Pb-Dosis wie ihre Mütter, und zwar bis zum 6. oder 9.Lebensmonat. Bei den Nachkommen der Gruppe A wurde am 5., 8., 11. und 14.Lebenstag je eine Minute lang, und bei den Nachkommen der Gruppe B am 5., 8.,11., 14., 17. und 2o. Lebenstag je 2 Minuten lang die Aktivität im open-field bestimmt. Die meisten Tiere wurden mit 21, 24, 27 und 3o Minuten wieder im open-field, diesmal aber 5 Minuten lang getestet. Einige Tiere der Gruppe B wurden nur 3 Minuten lang am 25., 3o. und 45. Tag im open-field getestet. Mit 25, 3o, 45,6o und 9o Tagen wurde bei einigen Tieren der Gruppe B auch die Aktivität in einem runden Photozellkäfig bestimmt. Bei den 45 Tage alten männlichen Nachkommen der Gruppe B wurde die motorische Koordination auf einem rotarod bestimmt.
Tiere, die 5o oder 25o ppm Pb bekommen hatten, zeigten meistens ein verringertes KG.
Ausser am Tag 14, als die 25o ppm Pb-Tiere der Gruppe A einen höheren Anteil der gesamten lokomotorischen Zeit mit pivoting x) verbrachten als die Kontrollen, unterschieden sich die Tiere der Gruppen A und B in ihrer lokomotorischen Entwicklung nicht von den Kontrollen.
In der motorischen Aktivität der Tiere mit 21 bis 3o Tagen im open-field und mit 25 bis 9o Tagen im runden Photozellkäfig sowie bei der motorischen Koordination auf dem rotarod ergaben sich keine dosenabhängigen Wirkungen von Pb.

SILBERGELD, E.K. et al. 1973a (≙ 1974b ≙ 1974 c)
Mäuse erhielten nach dem Werfen Trinkwasser mit O; 1100;2750 oder 5500 ppm Pb (als Acetat). Die Würfe waren 48 Stunden nach der Geburt auf 6 Tiere reduziert worden. Nach der Entwöhnung erhielt ein Teil der Nachkommen weiterhin Pb im Trinkwasser, der andere nicht. Die motorische Aktivität wurde zwischen dem 4o. und 6o. Lebenstag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 3 Stunden lang mit einem dem proximity counter ähnlichen Apparat bestimmt.
Mäuse, die nach der Entwöhnung noch Pb im Trinkwasser bekommen hatten, zeigten eine erhöhte motorische Aktivität, die nach 1o mg Pb-Acetat 3 mal so hoch war wie die Aktivität der Kontrollen.

---

x) Drehen und Seitwärtsschwenken des Kopfes

SILBERGELD, E.K. et al. 1973 b
Mäuse erhielten nach dem Werfen Trinkwasser mit 0 oder 5500 ppm Pb (als Acetat). Nach der Entwöhnung bekamen die Nachkommen weiterhin Pb-Lösung oder Leitungswasser. Mit 4o und mit 6o Tagen wurde an 4 aufeinanderfolgenden Tagen die Aktivität bestimmt (Apparat nicht angegeben).
Die Pb-Tiere waren mehr als doppelt so aktiv als die Kontrollen.

OGILVIE, D.M. 1977
2o 3o bis 35 g schwere männliche CF 1-Mäuse erhielten Trinkwasser mit 0 oder 55oo ppm Pb (als Acetat). Nach 2 Wochen wurden die Tiere 6 Tage lang zwischen 9 und 16 Uhr in einem double-Y-water-maze getestet.
Während der 14 Tage vor dem Testen im maze nahmen die Pb-Tiere im Gegensatz zu den Kontrollen nicht an Gewicht zu.
Nicht alle Tiere (aus beiden Gruppen) erreichten im maze das nötige Kriterium.
Während der ersten 1o trials brauchten die Pb-Tiere länger, um durch den maze zu schwimmen, sie machten auch mehr Fehler als die Kontrollen.

DOMER, F.R. et al. 1978
CD 1-Mäuse erhielten ab dem Werfen Trinkwasser mit 0 oder 275o ppm Pb (als Acetat). Die Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt und erhielten dasselbe zu saufen wie ihre Mütter. Am 23., 3o. und 37. Lebenstag wurde je 1o Minuten lang die lokomotorische Aktivität der Nachkommen bestimmt (Apparat nicht angegeben).
Die Pb-Tiere waren 39 % aktiver als die Kontrollen.

III.2.5.1.2 Quecksilber

Bei Ratten, deren Mütter vom 6. bis 15.Tag der Tragzeit 0,1 bis 2,5 mg/kg KG Methylquecksilberchlorid (MMC) p.o. bekommen hatten (nach Behandlung von Rattenmüttern mit 2,5 mg/kg KG MMC wurden bei den Nachkommen histologisch schon minimale zentrale Veränderungen beobachtet; neben geringer Abnahme des KG wurden keine teratogenen Effekte festgestellt), ergaben sich mit 28 Tagen folgende biochemische Befunde im ZNS: Nach 0,5 und 2,5 mg/kg KG MMC war im Telencephalon die Aktivität der ChE verringert, im Cerebellum nur nach 2,5 mg/kg. Im Mesencephalon-Diencephalon und in der Pons-Medulla war die ChE-Aktivität unverändert. Nur im Mesencephalon-Diencephalon war nach 2,5 mg/kg KG die Serotonin-Konzentration verringert und nach 0,5 mg/kg KG die NE-Konzentration. In den übrigen untersuchten Hirnregionen waren die Serotonin-,5-HIAA-, NE- und DA-Konzentrationen unverändert (SOBOTKA, T.J. et al. 1974c).
Nach BORNHAUSEN et al. (zit. in FURTMAYR-SCHUH, A. 1978) wird die Gehirnentwicklung bereits durch 200 µg/kg KG MMC gestört.

Junge Ratten, die über Futter oder Trinkwasser 5 bis 20 mg/kg KG $HgCl_2$ bekommen hatten (die orale LD_{50} für $HgCl_2$ bei Ratten wird mit 37 mg/kg KG angegeben (MERCK-Index in KLEIN, S.B. et al. 1973)), zeigten unveränderte open-field-Aktivität und unverändertes oder verschlechtertes Lernen. Ratten, deren Mütter während der Tragzeit zwischen 0,005 und 2,5 mg/kg KG MMC bekommen hatten, zeigten unverändertes oder verschlechtertes operant conditioning- und maze-Lernen.
Nach einmaliger oraler Gabe von 20 oder 25 mg/kg KG MMC war bei jungen Ratten die open-field-Aktivität erniedrigt oder erhöht, das maze-Lernen unverändert.

Mäuse, deren Mütter während der Tragzeit oder die selbst nach der Entwöhnung über das Trinkwasser 2,5 mg/kg KG MMC bekommen hatten, lernten im maze schlechter.

Die Mehrzahl der Studien wurde mit organischen Hg-Verbindungen durchgeführt, die bekanntermassen biologische Membranen gut durchdringen, im Gegensatz zu anorganischen Hg-Salzen. Trotz einiger Widersprüche scheint der Schluss gerechtfertigt zu sein, dass organische Hg-Verbindungen motorische Aktivität und Lernverhalten heranwachsender Nager negativ beeinflussen (vgl. die abstracts).

KLEIN, S.B. et al. 1973
29 25 Tage alte weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 14 Tage lang in der täglichen Futtermenge von 10g 0; 5 oder 7 mg/kg KG/ Tag Quecksilberchlorid. Wasser war ad lib.. Nach 14 Tagen wurde die one-way active avoidance in einem zweikammrigen Avoidance-Apparat bestimmt.
Die Hg-Tiere lernten die aktive Vermeidung langsamer als die Kontrollen. Untereinander unterschieden sich die beiden Hg-Gruppen nicht. Die Fluchtlatenz war bei allen drei Gruppen gleich.

POST, E.M. et al. 1973
15 und 21 Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten per Schlundsonde einmal 20mg/ kg KG Methylquecksilberchlorid und 60 Tage alte männliche Tiere einmal 2,5 mg/ kg KG Methylquecksilberchlorid in Kakaobutter oder 1-2-Propandiol. Die Kontrollen bekamen die Trägersubstanzen per Schlundsonde. Jeder Versuch umfasste 15 behandelte und 15 Kontrolltiere. Nach der Behandlung wurden die Tiere zu ihren Müttern zurückgebracht und mit 21 Tagen entwöhnt.
Eine Getreidediät und Wasser waren stets ad lib., ausser während des Testens im T-maze, wo die Tiere täglich nur 2 1/2 Stunden lang nach dem Test Futter bekamen.
2 Tage nach der Behandlung begann das Training und an den Tagen 16 bis 20 das Testen im T-maze. 22 bis 26 Tage nach der Behandlung wurde die open-field-Aktivität bestimmt. Von Tag 28 bis 32 erfolgte das retesting im T-maze, und ab Tag 34 bis zum Tage 28 das retesting im open-field. Von Tag 45 bis 47 erfolgte das extinction testing im T-maze, ab Tag 54 das extinction retesting im T-maze.
Nach einmaliger Gabe von 20mg/ kg KG Methylquecksilberchlorid unterschieden sich die Tiere in ihrem T-maze-Lernen und ihrem open-field-Verhalten nicht von den Kontrollen. Die Tiere dagegen, die einmal 2,5 mg/ kg KG Methylquecksilberchlorid bekommen hatten, brauchten im T-maze länger, das Kriterium zu erreichen. Im open-field waren Latenz und Zahl der betretenen Felder bei den Hg-Tieren geringer, die Inaktivität länger und das circling häufiger als bei den Kontrollen.

KLEIN, S.B. et al. 1974
96 Sprague-Dawley-Ratten (erwachsene Tiere und 25 Tage alte Tiere) erhielten 10; 20 oder 30 Tage lang 10 mg/kg KG Hg-Chlorid in einer 2 %-igen Zuckerwasserlösung. Die Menge der Zuckerwasserlösung entsprach der, die die Kontrollen tranken. Nach den entsprechenden Zeiten der Hg-Gabe wurde die Aktivität der Tiere 5 Minuten im open-field bestimmt, anschliessend bekamen die Tiere eine one-way active avoidance mit 5 aufeinanderfolgenden avoidances als Kriterium.
Hg beeinflusste weder das Verhalten im open-field noch hatte es eine Wirkung auf die active avoidance response.

In einem zweiten Versuch bekamen 49 Ratten (erwachsene und jugendliche) bis zu 20 Tage lang täglich 0; 10 oder 20 mg/kg KG Hg in Zuckerwasser. Danach erfolgten dieselben Verhaltenstests wie oben.
Quecksilber beeinflusste weder die open-field-Aktivität noch die avoidance response in der shuttle-box.

ZENICK, H. 1974
35 tragende Holtzman-Ratten wurden in 7 Gruppen eingeteilt und bekamen Trinkwasser mit oder ohne Methylquecksilberchlorid (MMC). Bei der Geburt wurden die Würfe auf 8 Tiere reduziert. Durch Bestimmung des täglichen Trinkwasserverbrauchs wurde eine Dosis von ca. 2,5 mg kg/Tag Hg erreicht. Im einzelnen sah die Behandlung folgendermassen aus: Gruppe 1 bekam MMC nur während der Tragzeit; Gruppe 2 nur während der Säugzeit; in Gruppe 3 bekamen die Nachkommen nach der Entwöhnung zwischen dem 21. und 3o. Tag MMC; Gruppe 4 wurde von Kontrollmüttern geboren und von Tieren gesäugt, die MMC während der Tragzeit bekommen hatten; Gruppe 5 erhielt MMC während der Tragzeit und wurde von Kontrollmüttern gesäugt; die Kontrollen erhielten nie MMC, und Gruppe 7 diente als state dependent learning Kontrollgruppe.
Mit 3o Tagen wurden je 1o Tiere pro Gruppe 5 Tage lang im water T-maze getestet. Mit 56 Tagen wurden die Tiere 4 Tage lang erneut im water T-maze getestet. Während dieses Retestes schwammen auch die Tiere der Gruppe 7.
Im Vortraining unterschieden sich die Tiere aller Gruppen in ihrer Fluchtlatenz nicht voneinander.
Die Tiere, die entweder während der Tragzeit oder während der 9 Tage nach der Entwöhnung Quecksilber bekommen hatten, lernten schlechter, d.h. sie irrten häufiger und hatten längere Fluchtlatenzen. Diese Lerndefizite bestanden auch während der Retest Periode. Die Gabe von Quecksilber an die Muttertiere während der Säugzeit, oder die Säugung durch Muttertiere, die Quecksilber während der Tragzeit bekommen hatten, beeinflussten die Lernleistung der Nachkommen nicht.

BORNHAUSEN, M. et al. 1977
Ratten bekamen am 6., 7., 8. und 9. Tag der Tragzeit 0; 0,05; 0,5 oder 2 mg/kg KG/Tag Methylquecksilberchlorid mit der Magensonde.
Bei den weiblichen Nachkommen wurden motorische Aktivität, Orientierung und Lernverhalten im Irrgarten sowie die Lernaktivität in einer conditioned instrumental Aufgabe bestimmt.
Nach den beiden höheren Methylquecksilberchlorid-Dosen war die lokomotorische Aktivität im open-field verringert. Auch im water-maze lernten die Hg-Tiere schlechter.
Beim Vortraining in der Skinner-Box, wobei die Tiere auf 9o % ihres Normalgewichts gebracht worden waren, unterschieden sich die Hg-Tiere nicht von den Kontrollen. Die Aufgaben in der Skinner-Box lernten die Hg-Tiere jedoch schlechter.

MÖSCH, H.R. et al. 1978
Wistar-Ratten erhielten am 6., 7., 8. und 9. Tag der Tragzeit 0,05 oder 2 mg/kg KG/Tag Methylquecksilberchlorid per Schlundsonde. Die Kontrollen bekamen gleiche Volumina aqua dest. Die weiblichen Nachkommen wurden mit 9o Tagen in einer Skinner-Box trainiert mit verschiedenen Verstärkungen. Vor dem ersten Training erhielten die Tiere 24 Stunden kein Futter, danach wurden sie auf 9o % ihres Normalgewichtes gehalten. Zwischen den einzelnen Tests waren jeweils 7 bis 1o testfreie Tage eingeschaltet.
Bereits nach 4-tägiger Gabe von 0,05 mg/kg Methylquecksilberchlorid drückten die Ratten den Hebel seltener. Je schwieriger die Aufgabe, um so grösser war die dosenabhängige Diskrepanz zwischen den drei Behandlungsgruppen.

BORNHAUSEN, M. et al. 1979
In einer blinden Studie erhielten Ratten am 6., 7., 8. und 9.Tag der Tragzeit per Schlundsonde 0;0,005;0,01 oder 0,05 mg/kg KG/Tag Methylquecksilberchlorid. Mit 4 Monaten wurden die männlichen und weiblichen Nachkommen in einer conditioning chamber getestet, wobei die Lernanforderungen zunehmend erhöht und mit einer Helligkeitsunterscheidung gekoppelt wurden.
Tiere, deren Mütter 0,05 mg Methylquecksilberchlorid bekommen hatten, zeigten deutlich verschlechtertes Lernen: Das Defizit betrug ca. 25 % bei den weiblichen und zwischen 38 und 57 % bei den männlichen Tieren. Die mit diesem Test bestimmte geringste effektive Dosis von Methylquecksilberchlorid liegt zwischen 4 x 0,005 und 4 x 0,05 mg/kg KG.

BORNHAUSEN, M. et al. 1980
16 4 Monate alte Wistar-Ratten erhielten am 6., 7., 8. und 9.Tag der Tragzeit 0; 0,005; 0,01 oder 0, 05 mg/kg KG Methylquecksilberchlorid in destilliertem Wasser per Schlundsonde. Nach der Geburt wurden alle Jungen von unbehandelten Müttern gesäugt. Die 4 Monate alten Nachkommen wurden in einer operant chamber bei verschiedenen Verstärkungen getestet, wozu die Tiere auf 90 % ihres free-feeding Gewichtes gebracht worden waren.
Nach 4tägiger Gabe von 0,01 oder 0,05 mg/kg KG MMC war das Lernen der Nachkommen schlechter.

BROWN, R.V. et al. 1972
Mäuse (CF 1) erhielten über das Trinkwasser entweder während der Trag- oder der Säugzeit, oder die Nachkommen während der Zeit nach der Entwöhnung, 2,5 mg/kg KG Methylquecksilberchlorid. Die Nachkommen von Kontrollmüttern und eine pränatale Behandlungsgruppe wurden kreuzgefüttert. Diese Behandlung dauerte bei allen Nachkommen bis zum 45.Lebenstag, danach wurden sie in einem T-maze getestet und nach einer Woche nochmals. Mäuse, die während der Tragzeit oder nach der Entwöhnung Hg bekommen hatten, zeigten Lerndefizite. Beim Wiederholungstest im T-maze lernten nur die Tiere, die Hg während der Tragzeit bekommen hatten, schlechter.

III.2.5.1.3 Cadmium

Bei Ratten, die vom 1. bis 3o. Lebenstag täglich per Schlundsonde 0,1 oder 1 mg/kg KG Cadmium bekommen hatten, war die Aktivität der Tyr-Hydroxylase im Striatum erhöht. Nach 0,1 mg/kg KG war die NE-Konzentration in verschiedenenen Gehirngebieten unverändert, nach 1 mg/kg KG Cadmium war jedoch die Konzentration von NE in Hypothalamus, Pons-Medulla, im Mittelhirn und im Striatum erhöht. Die DA-Spiegel im Hypothalamus waren nur nach 1 mg/kg KG Cd erhöht. Die Aktivität der Trp-Hydroxylase war im Mittelhirn erhöht. Die Trp-Spiegel wurden durch Cadmium nicht verändert. Die Serotonin-Spiegel in Pons-Medulla, Mittelhirn und Striatum waren auch unverändert; im Hypothalamus kam es jedoch nach der höheren Cd-Dosis zu einem Anstieg des Serotonin-Spiegels.
Die 5-HIAA-Konzentration war in Pons-Medulla, Mittelhirn und Striatum erhöht; im Hypothalamus unverändert.
Cd hatte keinen Einfluss auf die MAO-Konzentration im Mittelhirn; COMT war jedoch reduziert (RASTOGI, R.B. et al. 1977).

Bei Ratten, die ein Jahr lang Trinkwasser mit bis zu 1o ppm Cadmium bekommen hatten, zeigten sich keine pathologischen Befunde (DECKER, L.E. et al. 1958 in LANG, K. 1979). HORVATH, D.J.(1976) beschreibt jedoch nach chronischer oraler Zufuhr von 5 oder 1o ppm Cadmium u.a. eine Wachstumsabnahme.

Erhielten Ratten 17 ppm Cadmium im Trinkwasser vor der Paarung und die Muttertiere während der Tragzeit, so zeigten die Nachkommen verringerte Laufrad-Aktivität, jedoch unverändertes Lernen.
Die tägliche orale Gabe von 0,01 bis 1,2 mg Cadmium pro junge Ratte führte zu erhöhter oder erniedrigter lokomotorischer- oder Laufrad-Aktivität.

RASTOGI, R.B. et al. 1977
Die Würfe von Sprague-Dawley-Ratten wurden auf 8 Tiere reduziert. Die Neugeborenen bekamen ab dem ersten Lebenstag 3o Tage lang per Schlundsonde physiologische Saline, 0,1 oder 1 mg/kg KG/Tag Cadmium in Saline. Die Tiere wurden mit 21 Tagen entwöhnt. Mit 3o Tagen, und zwar 24 Stunden nach der letzten Cadmium-Gabe, wurde die spontane lokomotorische Aktivität mit einem Selective Activity Meter bestimmt, und zwar 5 Minuten Exploration und danach 3o Minuten die spontane lokomotorische Aktivität.
Die Gabe von 1 mg/kg KG Cadmium 30 Tage lang bewirkte ein vermindertes Körperwachstum.
Nach 3o-tägiger Gabe von je 0,1 mg/kg KG Cadmium kam es zu einem Anstieg der lokomotorischen Aktivität von 37 %. Die höhere Cadmium-Dosis bewirkte keinen weiteren Anstieg der lokomotorischen Aktivität.

HASTINGS, L. et al. 1978
2 männliche und 4 weibliche loo g schwere Sprague-Dawley-Ratten wurden in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten 9o Tage lang neben Standarddiät deionisiertes destilliertes Wasser oder Trinkwasser mit 17,2 ppm Cadmium. Nach 9o Tagen wurden die Kontroll-Männchen und -Weibchen und die Cadmium-Männchen und -Weibchen gepaart, und die Weibchen bekamen Cadmium auch während der Tragzeit. Nach der Geburt wurden die Würfe auf 4 männliche Nachkommen reduziert. Alle Muttertiere erhielten während der Säugzeit, und die Nachkommen nach der Entwöhnung mit 21 Tagen Cadmium-freies Trinkwasser.
Ab dem 35.Lebenstag wurde 5 Wochen lang die Aktivität der Nachkommen im Wahmann-Laufrad bestimmt. Mit 13o Tagen wurde das Erlernen einer räumlichen Unterscheidungsaufgabe in Coulbourn-Test-Käfigen bestimmt. Hierzu wurde den Tieren so lange das Trinkwasser entzogen, bis sie 85 % ihres Ausgangsgewichtes erreicht hatten.
Die pränatal mit Cadmium belasteten Tiere zeigten (bei normalem Wachstum und normaler Futter- und Wasseraufnahme) im Vergleich zu den Kontrollen eine geringere spontane lokomotorische Aktivität. In der Zeit zur Erlernung oder Umlernung der Unterscheidungsaufgabe und in der Antwort-Latenz unterschieden sich die Tiere beider Gruppen nicht.

SQUIBB, R. E. et al. 1979
36 22 Tage alte männliche Ratten erhielten Standardfutter ad lib. bis sie ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 g am Tag 12 erreicht hatten. Dann erfolgte Futterlimitierung auf 5 g/Tag. Entsprechend der Laufradaktivität an den Tagen 13 bis 16 wurden vier gleiche Gruppen gebildet (!), die vom 16. bis 25. Tag täglich 5 g eines Futters mit 0; 61; 122 oder 244 ppm Cadmium erhielten.
Nach Zusatz von Cadmium zum Futter kam es innerhalb von 24 Stunden zu einer Erniedrigung der Laufradaktivität. Während der folgenden 3 Tage erreichte die Aktivität in allen Behandlungsgruppen vorübergehend wieder Kontrollwerte. Am 19.Tag nahm die Aktivität in allen Cadmium-Gruppen wieder ab und blieb bis zum Versuchsende unter der der Kontrollen.

III.2.5.2 Pestizide

III.2.5.2.1 Insektizide

Chlorkohlenwasserstoffe

Erhielten Ratten Futter mit 5o bis 6oo ppm DDT (die WHO gab 197o als No-effect-level 1 ppm DDT im Futter an. Die Angaben über die orale LD_{50} für Ratten schwanken je nach Autor zwischen 113 und 8oo mg/kg KG (WHO 1967; WEGLER,R. 197O in LANG, K., 1979; BROOKS, G.T. 1976; ROSIVAL, L.et al. 1978; WIRTH, W. et al. 1981)), so waren die open-field-Aktivität erhöht oder unverändert und das Lernen unverändert.
Die Angaben für die orale LD_{50} bei Mäusen betragen zwischen 15o und 4oo mg/kg KG (WHO 1967; ROSIVAL,L. et al. 1978). Bei Mäusen war nach oraler Gabe von 0,5 bis 25 mg/kg KG DDT die open-field-Aktivität unverändert, die Exploration erhöht und das Lernen verschlechtert oder unverändert (vgl. die abstracts).

Mäuse, deren Mütter im letzten Drittel der Tragzeit 2 oder 4 mg/kg KG Aldrin p.o. erhalten hatten (die orale LD_{50} für die Maus beträgt je nach Autor 1o bis 44 mg/kg KG (WHO 1967; ROSIVAL, L. et al. 1978)), zeigten unverändertes avoidance-Lernen (vgl. den abstract).

In der Bildung von Dieldrin, dem Epoxidationsprodukt von Aldrin, ergeben sich Geschlechtsunterschiede: So metabolisieren weibliche Ratten Dieldrin weniger schnell als männliche, scheinen mehr Dieldrin im Fettgewebe zu speichern und sie sind auch etwas empfindlicher für Vergiftungen.
Als No-effect-level für die Vermehrung von Ratten nennt BROOKS, G.T. (1976) 1 ppm Dieldrin im Futter. Jedoch wurden nach 0,5 ppm Dieldrin im Futter, was 0,025 mg/kg KG/Tag

entspricht, minimale Leberveränderungen bei der Ratte beobachtet(WHO 1967). Die akute orale Toxizität für Dieldrin bei der Ratte wird mit 4o bis 1oo mg/kg KG angegeben (WHO 1967; BROOKS, G.T. 1976; ROSIVAL, L. et al. 1978; WIRTH, W. et al. 1981). Eine Beeinflussung der Toxizität bezüglich Protein-armem Futter und Alter der Tiere wird beschrieben (OLSON,K.L.1977). Ratten, die 1o ppm Dieldrin im Futter bekamen, wurden nach 8 oder 13 Wochen reizbar und zeigten gelegentlich Krämpfe (WHO 1971).
Nach BRUIN, de A. (1976) kommt es bei der Ratte nach akuter oder chronischer Dieldrin-Gabe zu vorübergehender partieller Entleerung von NE, DA und Serotonin im Gehirn.

Junge Ratten, die 0,5 bis 2o ppm Dieldrin im Futter bekommen hatten, zeigten verschlechtertes maze-Lernen und erhöhte Aktivität.
Hatten schon die Muttertiere während Trag- und Säugzeit Futter mit 0,0025 ppm Dieldrin bekommen, so lernten die Nachkommen bei demselben Futter gleich gut oder besser als die Kontrollen (vgl. die abstracts).

Ratten, die zwischen 0 und 5o mg/kg KG Lindan p.o. erhalten hatten (der No-effect-level von Lindan für die Ratte wird von der WHO (1974b) mit 1,25 mg/kg KG angegeben. Die orale LD_{50} liegt zwischen 125 und 23o mg/kg KG (ROSIVAL, L. et al.1978; WIRTH, W. et al. 1981)), zeigten im maze erhöhte, erniedrigte oder unveränderte Schnelligkeit und unverändertes, verschlechtertes oder verbessertes Lernen (vgl. den abstract).

Toxaphen, eine komplexe Mischung aus mehr als 177 polychlorierten Verbindungen, kann die Placentarschranke überwinden. Der No-effect-level für die Ratte wird von der WHO (1969) mit 25 ppm Toxaphen im Futter angegeben. Die orale LD_{50} liegt bei der Ratte zwischen 5o und 12o mg/kg KG (WHO 1969;MATSUMURA 1975 in OLSON, K.L. 1977; ROSIVAL, L. et al. 1978;WIRTH,W. et al. 1981).
Toxicant A und B sind, zumindest bei der Ratte, toxischer als Toxaphen: Nach CASIDA et al. (1974 in OLSON, K.L. et al.

1980) 14- bzw. 6-fach toxischer.

Erhielten Ratten während eines Teils der Tragzeit, der Säugzeit und nach der Entwöhnung über das Futter 50 µg/kg KG Toxaphen, so war das Lernen im maze unverändert. Nach jeweils 2 µg/kg KG Toxicant A oder Toxicant B war das Lernen verschlechtert oder unverändert (vgl. den abstract).

Mäuse, deren Mütter im letzten Drittel der Tragzeit mit 1 oder 2,5 mg/kg KG Chlordan sicher subtoxische Dosen erhielten (nach AL-HACHIM, G.M. et al. 1973 sollen bei Mäusen 40 bis 50 mg/kg KG teratogen sein. Die orale LD_{50} wird mit 430 mg/kg KG Chlordan für die Maus angegeben (ROSIVAL,L. et al. 1978)), waren im open-field aktiver und lernten schlechter als die Kontrollen (vgl. den abstract).

Verglichen mit anderen Pestiziden hat Mirex eine geringe akute orale Toxizität. Bei Ratten, die 45 Tage lang Futter mit 25 ppm Mirex bekommen hatten, war die Wurfgrösse verringert (BROOKS,G.T. 1976).

Ratten zeigten nach 40 bis 200 ppm Mirex im Futter erhöhte, unveränderte oder erniedrigte open-field- oder maze-Aktivität; die Exploration war unverändert, das Lernen verschlechtert (vgl. den abstract).

Bei erwachsenen Ratten, die 8 Wochen lang Futter mit 40 bis 80 ppm Chlordecon bekommen hatten, waren die open-field- oder maze-Aktivität erniedrigt oder erhöht, das Lernen verbessert (vgl. den abstract).

Da die polyhalogenierten Biphenyle sich hinsichtlich ihrer Kinetik im Körper weitgehend ähnlich verhalten wie die Chlorkohlenwasserstoffe sollen sie an dieser Stelle mit erwähnt werden.
Die tierexperimentellen Befunde von polybromierten- und polychlorierten Biphenyle auf das Verhalten erlauben noch keine Beurteilung (vgl. die abstracts).

KHAIRY, M. 1959
15 122 bis 126 Tage alte männliche Ratten wurden per Zufall in fünf Gruppen eingeteilt. Die Kontrollen bekamen pro 75 g Standardfutter 1 ml Erdnussöl. Das andere Futter enthielt 1oo; 2oo; 4oo oder 6oo ppm DDT in derselben Menge Erdnussöl gelöst. Dieses Futter bekamen die Tiere eine Stunde am Tag, nach den trials wurde allen Tieren das Normalfutter gegeben (schlechte Methode, da sehr unterschiedliche tägliche DDT-Aufnahmen innerhalb der einzelnen Gruppen; wenn auch die Futteraufnahme (gesamte oder unterteilt??) täglich bestimmt wurde).
Nach drei Wochen wurde mit dem Training im modifizierten closed field test nach RABINOVITCH begonnen: Start- und Futterbox sind an gegenüberliegenden Ecken des viereckigen Feldes angebracht. Durch variierbare Barrieren wird der direkte Zugang zum Futter erschwert. Ausserdem verhindern Türen ein Zurücklaufen der Tiere. Zur Bestimmung der Geschwindigkeit der locomotion wurden die Hinterbeine der Ratten mit Vaseline eingeschmiert, und sie liefen ihren Weg über ein mit Holzkohlenstaub bestreutes Filterpapier. Um die Reaktion der Tiere auf Stress zu untersuchen, wurden weitere 3o Tiere im open-field getestet.
DDT hatte auf die Fähigkeit, Probleme zu lösen, keinen Einfluss, auch nicht auf die locomotion speed. Die Art der locomotion wurde aber verändert. Nur bei einem Typ der response zeigten die DDT-Tiere im Vergleich zu den Kontrollen eine geringere Reaktion auf Stress.

DESI, I. et al. 1975
Bekamen CFY-Ratten täglich 4o mg DDT gefüttert, so erhöhte sich schon am 6.Tag die Laufzeit im maze. Sogar 8 mg DDT täglich hatten am 28.Tag einen Einfluss auf die Laufzeit im maze.

PAULSEN, K. et al. 1975
24 9o bis 1oo Tage alte Holtzman-Ratten erhielten die letzten beiden Wochen der Tragzeit täglich 1o g eines Futters mit 0; 50 oder 100 ppm DDT. Nach der Geburt gab es kein DDT mehr. Jede Mutter säugte 4-8 Nachkommen, sowohl Kontrollen als auch DDT-behandelte Tiere. 14 Tage lang nach der Geburt wurde die Aktivität der Muttertiere viermal am Tag für je 1o Minuten im open-field bestimmt.
Die Aktivität der 5o ppm-Tiere war während der 1. und 2. Woche relativ hoch, während die Aktivität der 1oo ppm-Tiere relativ niedrig blieb. Bei den Kontrollen war die Aktivität in der ersten Woche niedrig,stieg aber während der 2. Woche langsam an.

AL-HACHIM, G.M. et al. 1968a
Mäuse erhielten entweder im ersten, zweiten oder letzten Drittel der Tragzeit 2,5 mg/kg KG DDT oder Maisöl. 1o zufällig ausgewählte Nachkommen jeder Behandlungsgruppe wurden vom 6o. bis 66.Tag jeweils 3 Minuten im open-field getestet.
DDT beeinflusste weder die Aktivität noch die Emotionalität im open-field.

AL-HACHIM, G.M. et al. 1968b
Mäuse (CF 1) bekamen entweder im ersten, zweiten oder letzten Drittel der Tragzeit 2,5 mg/kg KG DDT oder Maisöl. Die Nachkommen wurden mit 3o Tagen 7 Tage lang in einer shuttle-box getestet.
Die Tiere, deren Mütter das DDT während des zweiten oder letzten Drit-

tels der Tragzeit bekommen hatten, brauchten länger, die conditioned avoidance response zu erlernen. Die DDT-Gabe im ersten Drittel der Tragzeit hatte keinen Einfluss auf die Lernfähigkeit der Nachkommen.

SOBOTKA, T.J. 1971
50 27 g schwere erwachsene männliche Albino-Mäuse erhielten 0; 1; 10 oder 25 mg/kg KG DDT in Maisöl p.o.. 24 Stunden später wurde die open-field-Aktivität bestimmt. Futter und Wasser waren ad lib.. Die Anzahl der überquerten Felder während der ersten 5 Minuten galten als exploratory activity, als habituation die Differenz zwischen der Aktivität der ersten zwei und der letzten zwei Minuten.
24 Stunden nach 25 mg/kg DDT p.o. war die Exploration erhöht, verglichen mit den Kontrollen. Dieselbe Dosis verminderte die Gewöhnung an die open-field-Kammer. Die niederen DDT-Dosen hatten weder auf die exploration noch auf die habituation eine Wirkung.

Die passive avoidance wurde in einer standard passive avoidance Kammer vier Stunden nach der oralen Gabe von 0; 0,5 oder 1o mg/kg DDT in Maisöl bei 8o Mäusen bestimmt. Am nächsten Tag wurde nochmals getestet.
Nur die 1o mg/kg DDT führten zu einer kürzeren posts hock-Latenz.

CRAIG, G.R. et al. 1974
Unmittelbar nach der Paarung erhielten weibliche CF.-Mäuse Standardfutter mit 0 oder 200 ppm DDT. Bei der Geburt wurden die weiblichen Nachkommen eliminiert, und die Hälfte der männlichen Nachkommen durch Kontrollen ersetzt, womit sich 4 Behandlungsgruppen ergaben: DDT nur während der Tragzeit; DDT nur während der Säugzeit; DDT während der Trag- und Säugzeit oder nie DDT. Die Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt und bekamen dann kein DDT mehr. Mit 49 und 8o Tagen wurden sie im T-maze getestet.
39 % der Nachkommen, die DDT während Trag- und Säugzeit bekommen hatten, starben vor der Entwöhnung, desgleichen 1o % der Tiere, die DDT nur während der Säugzeit bekommen hatten.
In der Anzahl der trials, um das Kriterium zu erreichen, unterschieden sich alle Tiere nicht. Im ersten maze-Test liefen die Tiere, die DDT nur während der Tragzeit oder nur während der Säugzeit bekommen hatten, schneller als die Kontrollen. Beim retest fand sich kein Unterschied. Tiere, die sowohl während der Trag- als auch während der Säugzeit DDT bekommen hatten, liefen im ersten Test nicht schneller als die Kontrollen, aber im retest langsamer als die Kontrollen. Beim ersten maze-Lernen unterschieden sich Kontrollen und Tiere, die DDT nur während der Tragzeit oder nur während der Säugzeit bekommen hatten, in der Zahl der Irrtümer nicht voneinander. Doch Tiere, die dauernd DDT bekommen hatten, irrten häufiger.

AL-HACHIM, G.M. 1971
Mäuse bekamen im letzten Drittel der Tragzeit 7 Tage hintereinander 2 oder 4 mg/kg KG Aldrin oder 1o ml Maisöl/kg, jeweils per os. Die Nachkommen wurden mit 3o Tagen entwöhnt und ab der gleichen Zeit wurde ihre Lernfähigkeit 7 Tage lang mit der conditioned avoidance response getestet (Angaben zur Methode selbst fehlen!).
Die Nachkommen aller drei Gruppen unterschieden sich in ihrer Lernfähigkeit nicht.

BURT, G.S. 1975

Wistar-Ratten erhielten vom 3o. Lebenstag an
6o Tage lang Standardfutter mit 0,5 ppm Dieldrin,
12o Tage lang Standardfutter mit 5 ppm Dieldrin,
6o Tage lang Standardfutter mit 2o ppm Dieldrin,
6o Tage lang Standardfutter mit 2o ppm Dieldrin und anschliessend 3o Tage lang Kontrollfutter oder
9o Tage lang Standardfutter mit 2o ppm Dieldrin und anschliessend 3o Tage lang Kontrollfutter.

Eine weitere Gruppe bekam vom 3o. bis 99. Lebenstag Standardfutter und dann 3o Minuten vor dem ersten trial im maze per Schlundsonde Maisöl mit 0 oder 16,7 mg/kg KG Dieldrin. Alle Tiere wurden in einem Lashley III maze getestet. Bei den Tieren, die 12o Tage lang 5 ppm Dieldrin oder 6o Tage lang 2o ppm Dieldrin oder nur eine einzige Gabe Dieldrin bekommen hatten, wurde am 13.Tag des maze training 3 Minuten lang die Aktivität in einem automatischen open-field bestimmt.
Tiere, die 12o Tage lang 5 ppm Dieldrin bekommen hatten, irrten zu Anfang und insgesamt im maze häufiger und brauchten mehr trials, das Kriterium zu erreichen. Die Tiere, die 6o Tage lang 2o ppm Dieldrin bekommen hatten, brauchten länger, das Kriterium zu erreichen und waren aktiver als die Kontrollen (in dieser Gruppe starben 5 Tiere und 4 Tiere schafften den maze beim ersten trial nicht).Auch die Tiere, die nur 3o Minuten vor dem maze training eine einzige Dosis Dieldrin bekommen hatten, irrten im maze zu Anfang und insgesamt häufiger und brauchten mehr trials, das Kriterium zu erreichen.

In einem weiteren Versuch erhielten 8 12o Tage alte Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts 2o Minuten vor Testbeginn per Schlundsonde Maisöl mit 0; 8,4 oder 16,7 mg/kg KG Dieldrin. Sie wurden in einer operant chamber bei fester Verstärkung getestet.
Nur nach 16,7 mg/kg Dieldrin waren Antwortrate und Zahl der Verstärkungen erniedrigt.

In einem 3. Versuch erhielten 2o 12o Tage alte männliche Wistar-Ratten Standardfutter ad lib.; sie wurden in einer operant chamber auf einen DRL trainiert. Die Tiere bekamen 2o Minuten vor dem Testen per Schlundsonde Maisöl mit 0; 2,5 oder 5 mg/kg KG Dieldrin.
Nach Dieldrin waren Antwortrate und Zahl der Verstärkungen erniedrigt.

OLSON, K.L. 1977

Ratten erhielten ab dem 5.Tag der Tragzeit Futter mit 2o % Protein; mit 2o % Protein + 2,5 ppb Dieldrin; mit 1o % Protein oder mit 1o % Protein + 2,5 ppb Dieldrin. Die Dieldrin-Zufuhr betrug durchschnittlich 0,35 µg/kg KG/Tag. Die Würfe wurden auf 8 Tiere, gleichviele männliche und weibliche, reduziert und mit 3o Tagen entwöhnt. Sie erhielten dann dasselbe Futter wie ihre Mütter. Bei den 43 Nachkommen wurde vom 7. bis 17.Lebenstag die Schwimmfähigkeit festgestellt. Vom 66. bis 7o.Tag erfolgte eine Gewichtsreduktion auf 8o bis 85 % des ad lib.-Gewichtes vom Tage 66 und auf diesem Gewicht wurden die Tiere bis zum Ende der Studie gehalten.
Vom 72. bis 9o. Tag wurden in einem symmetrischen maze mit Video-Gerät verschiedene Testprobleme und danach Retentionstests durchgeführt.
Die Tiere, die 2o % Protein und Dieldrin im Futter bekommen hatten, zeigten eine bessere Schwimmfähigkeit als alle anderen Tiere. Die Tiere, die Dieldrin in einem Futter mit 1o % Protein bekommen hatten, schwammen

schlechter als die Tiere, die nur die 1o % Protein-Diät bekommen hatten.
In der Zahl der Irrtümer, im Zurücklaufen, in den trials zur Erreichung des Kriteriums und in der Gesamtzeit im maze unterschieden sich die Dieldrin-Tiere nicht von den Kontrollen. Beim Retentionst est lernten die Dieldrin-Tiere besser als die Kontrollen.

DÉSI, I. et al. 1975
5o CFY-Ratten erhielten 4o Tage lang per Schlundsonde O; 2,5; 5; 1o oder 5o mg/kg KG Lindan. Sie wurden in einem four-T-unit-maze getestet.
Die Laufzeit der Kontrollen verkürzte sich von 9,5 Sekunden am 1. Tag auf 2,3 Sekunden am 4o.Tag.
Das Lernen der Tiere, die 2,5 mg/kg KG Lindan bekommen hatten, unterschied sich nicht von dem der Kontrollen. Nach 5 mg/kg KG Lindan waren die Tiere zu Anfang schneller als die Kontrollen, unterschieden sich am Studienende nicht von den Kontrollen. Tiere, die 1o oder 5o mg/kg bekommen hatten, brauchten für den maze länger als die Kontrollen.

In einem weiteren Versuch erhielten 5o CFY-Ratten per Schlundsonde 4o Tage lang O; 2,5; 5; 1o oder 5o mg/kg KG Lindan und wurden in einer Skinner Box getestet.
In den ersten beiden Wochen lernten Kontrollen und 2,5; 5 und 1o mg/kg KG Lindan-Tiere gleich gut. Die 5o mg-Tiere lernten schlechter als die Kontrollen. Vom 21. bis 25. Tag stieg bei allen Lindan-Tieren die Häufigkeit des Hebeldrückens im Vergleich zu den Kontrollen an. Am 4o. Tag wurde Lindan abgesetzt. Das Hebeldrücken blieb bis zum 25.Tag nach den 4o Tagen bei den Lindan-Tieren häufiger als bei den Kontrollen.

OLSON, K.L. 1977 (≙ OLSON, K.L. et al. 1980)

28 Ratten erhielten ab dem 5. Tag der Tragzeit Standardfutter mit O oder 365 ppb Toxaphen (entsprach 5o µg/kg KG/Tag) oder mit je 14,6 ppb Toxicant A oder Toxicant B (entsprach jeweils 2 µg/kg KG/Tag). Die Würfe wurden auf 8 Tiere, gleichviel männliche und weibliche, reduziert. Die Nachkommen wurden mit 3o Tagen entwöhnt und bekamen dann dasselbe Futter wie ihre Mütter. Bei 63 Nachkommen wurde vom 7. bis 17.Lebenstag die Schwimmfähigkeit getestet. Vom 66. bis 7o. Tag erfolgte eine Gewichtsreduktion auf 8o bis 85 % des ad lib.-Gewichtes vom Tage 66 und auf diesem Gewicht wurden die Tiere bis zum Ende der Studie gehalten. Vom 72. bis 9o. Tag wurden im symmetrischen maze mit Video-Gerät verschiedene Testprobleme geprüft, danach erfolgte ein Retentionstest.
Die Toxaphen-, Toxicant A- und Toxicant B-Tiere schwammen schlechter als die Kontrollen.
Nur die Toxicant B-Tiere lernten im maze schlechter als alle anderen Tiere. Beim Retentionstest machten die Toxicant A-Tiere mehr Fehler als alle anderen Tiere.

AL-HACHIM, G.M. et al. 1973
18 Mäuse erhielten im letzten Drittel der Tragzeit 5 bis 7 Tage lang Olivenöl mit O; 1 oder 2,5 mg/kg KG Chlordan. Die Nachkommen wurden mit 3o Tagen entwöhnt und bei 1o zufällig ausgewählten Tieren jeder Gruppe wurde bis zum 37.Tag die conditioned avoidance response in einer shuttle-box bestimmt. Mit 6 Wochen wurde an 7 aufeinanderfolgenden Tagen

je für 3 Minuten die open-field-Aktivität bestimmt.
Die Chlordan-Nachkommen lernten die avoidance response schlechter als die Kontrollen. Im open-field waren nur die Nachkommen, deren Mütter die höheren Chlordan-Dosis bekommen hatten, aktiver als die Kontrollen.

REITER, L. 1977 a
Long-Evans-Haubenratten erhielten an 4 aufeinanderfolgenden Tagen nach dem Werfen per Schlundsonde Maisöl mit 0; 2,5 oder 10 mg/kg KG Mirex. Die Nachkommen erhielten Mirex nur über die Muttermilch. Bei den 28 und 42 Tage alten männlichen Nachkommen wurde je 80 Minuten lang die akute exploratorische Aktivität im residential maze bestimmt. Die erwachsenen Tiere wurden in Gruppen von je 3 Tieren desselben Wurfes für 4 Tage im residential maze getestet.
Nur mit 42 Tagen zeigten die Mirex-Tiere eine höhere Aktivität im residential maze. Bei den erwachsenen Ratten bewirkte Mirex nur am 1. Tag im maze einen dosenabhängigen Anstieg der nächtlichen Aktivität.

REITER, L. et al. 1977 b
114 Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 8 Wochen lang Standardfutter mit 0; 40 oder 80 ppm Mirex.
Die startle response war nach Mirex verringert. Die ambulation im open-field war nach Mirex erniedrigt und betrug nach der höheren Dosis nur noch 58 %, die ambulation im residential maze betrug nach 80 ppm Mirex nur noch 83 % im Vergleich zu den Kontrollen.

REITER, L. et al. 1977 b
114 Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 8 Wochen lang Standardfutter mit 0; 40 oder 80 ppm Chlordecon.
Innerhalb von 2 Wochen zeigten die Chlordecon-Tiere eine verstärkte startle response. Nach 40 bzw. 80 ppm Chlordecon erhöhte sich die Zahl der startle responses auf 290 bzw. 480 % der Kontrollen. Die ambulation im open-field war nach Chlordecon erniedrigt und betrug bei 80 ppm nur noch 66 %. Die ambulation im residential maze war nach Chlordecon dosenabhängig erhöht (bei der höheren Dosis Chlordecon 130 %).

GELLER, I. et al. 1979
24 3 Monate alte männliche Sprague-Dawley-Ratten bekamen 4 Wochen lang jeweils von Montag bis Freitag per Schlundsonde Saline mit 0 oder 1 mg/kg KG Polybrominated Biphenyl (PBB). Die Tiere wurden auf 80 % ihres Anfangsgewichts gebracht und mussten in einer Skinner Box mit 2 Hebeln eine discrimination task erlernen.
Nur in der 8.Woche war die discrimination der Kontrollen schneller als bei den PBB-Tieren. Während der 24 Wochen discrimination training waren die PBB-Tiere weniger tüchtig, da sie viele Extraantworten gaben.

STORM, J. E. et al. 1981
30 erwachsene ICR-Mäuse bekamen 3 Tage vor der Paarung und dann während der Trag- und Säugzeit Standardfutter mit 0; 11 oder 81 ppm Arochlor 1254 (eine Mischung polychlorierter Biphenyle). Innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt wurden die Würfe auf 8 reduziert und mit 21 Tagen entwöhnt. Alle Nachkommen erhielten danach die entsprechenden Diäten wie ihre Mütter. Sie wurden zufällig eingeteilt in die Tiere, bei denen ab dem 23. Lebenstag an 13 aufeinanderfolgenden Tagen die conditioned avoidance response (CAR) in einer CAR chamber bestimmt wurde und in die, bei denen am 27. Tag zwischen 15 und 18 Uhr 30 Minuten lang das Verhalten im open-field bestimmt wurde.
Nur ein Muttertier, das 81 ppm Arochlor bekommen hatte, zeigte schwere Diarrhoe und leichte Alopezie um die Augen herum und starb nach 30 Tagen dieses Futters.
In der overall CAR unterschieden sich die Arochlor-Tiere nicht von den Kontrollen. Zu Beginn des Trainings der CAR hatten die Arochlor-Tiere jedoch eine höhere response Latenz als die Kontrollen. Nach den ersten 5 Minuten im open-field waren die Tiere beider Arochlor-Dosen aktiver als die Kontrollen.

Phosphorsäureester

Nach 9wöchiger Gabe von 4 ppm Parathion im Futter mit 5- oder 18 % Casein waren die ChE- oder die MAO-Aktivität in Cerebellum und Cerebrum von Ratten unverändert (CASTERLINE, J.L. et al. 1971).

Männliche entwöhnte Ratten, die entweder 4 ppm im Futter oder 1 bis 2 mg/kg KG p.o. Parathion bekommen hatten (die orale LD_{50} für die Ratte wird je nach Autor mit 2 bis 3o mg/kg KG angegeben (WEGLER, R. 197o in LANG, K. 1979; WIRTH, W. et al. 1981)), zeigten verschlechtertes oder unverändertes operant conditioning-Lernen.

Eine halbe Stunde nach oraler Gabe von 6 mg/kg KG Parathion an Mäuse (wobei 1o % der Tiere starben), waren die Aktivitäten der AChE und der Pseudocholinesterase (ChE) im Gehirn erniedrigt. Zwei Stunden nach Parathion-Gabe bestand kein Unterschied zu den Kontrollen (REITER, L. et al.1973).

Mäuse, deren Mütter zu verschiedenen Zeiten während der Tragzeit über das Futter 2,5 oder 3 mg/kg KG Parathion bekommen hatten (akute orale LD_{50} für Mäuse 5 mg/kg KG (ETO, M. 1977)), zeigten unveränderte open-field-Aktivität und unverändertes Lernen (vgl. die abstracts).

Gab man Mäusen während der Tragzeit über das Futter 9 mg/kg KG Diazinon, so zeigten die Nachkommen im Alter von 1o1 Tagen histologisch Schäden im Vorderhirn (SPYKER, J.M. et al. 1977).

Mäuse, deren Mütter während der Tragzeit über das Futter 0,18 oder 9 mg/kg KG Diazinon bekommen hatten (die orale LD_{50} wird mit 48 bis 82 mg/kg KG angegeben (BRUCE 1955 in SPYKER, J.M. et al. 1977; ETO, M. 1977)), zeigten unveränderte open-field-Aktivität und unverändertes maze-Lernen (vgl. die abstracts).

Bei Ratten (Alter nicht angegeben) hatte die 16wöchige Gabe von Futter mit 0; 1; 2; 5 oder 1o ppm Disulfoton keinen Einfluss auf das Wachstum, die Futteraufnahme, das Verhalten oder die Mortalität. Auch makro- und mikroskopisch zeigten sich keine Gewebsunterschiede.Von 2 ppm Disulfoton an aufwärts kam es zu einer Hemmung der Cholinesterase im Gehirn, und zwar sowohl nach 8 als auch nach 16 Wochen des entsprechenden Futters; dies war bei den weiblichen Tieren ausgeprägter als bei den männlichen.
Der No-effect-level bezüglich der Hemmung der Cholinesterase beträgt also 1 ppm Disulfoton im Futter (WHO 1974b).

Entwöhnte Ratten, die Futter mit 1o bis 5o ppm Disulfoton bekommen hatten (die orale LD_{5o} für die Ratte wird je nach Geschlecht mit 2,3 bis 12,5 mg/kg KG angegeben (WHO 1974b; ETO, M. 1977)), lernten im maze besser.
Bei Mäusen war nach 15o bzw. 2oo ppm Disulfoton im Futter die hole-board-Exploration erhöht (vgl. die abstracts).

Bei männlichen Ratten, die einen Monat lang 3 oder 6 mg/kg KG/Tag Vamidothion p.o. bekommen hatten, waren die AChE-Spiegel im Gehirn nicht erniedrigt (WHO 1974 b).

Nach oraler Gabe von 3o mg/kg KG Vamidothion (die orale LD_{5o} für Ratten wird mit 64 bis 168 mg/kg KG angegeben (WHO 1974b; ETO, M. 1977)), zeigten Ratten unveränderte exploratorische Aktivität.
Mäuse zeigten nach 1o mg/kg KG Vamidothion (orale LD_{5o} 34 bis 64 mg/kg KG (WHO 1974b)) unveränderte Motilität (vgl. den abstract).

CASTERLINE, J. L. et al. 1971
14 oder 18 Tage nach der Entwöhnung bekamen männliche Osborne-Mendel-Ratten 11 Wochen lang Futter mit 5 oder 18 % Casein, dem jeweils 0 oder 4 ppm Parathion zugefügt waren. Die Tiere wurden 5 mal die Woche täglich eine Stunde lang in einer standard operant conditioning chamber trainiert.
Tiere, die 4 ppm Parathion in der 5 % Casein-Diät bekommen hatten, lernten schlechter. Parathion hatte keinen Einfluss auf die Lernaktivität, wenn die Ratten sie mit der 18 %igen Casein-Diät erhalten hatten.
Weder die niedrige Casein-Diät noch Parathion beeinflussten die Aktivität von Cholinesterase und MAO in Cerebellum und Cerebrum.

GROSS-SELBECK, E. 1978 b
Männliche Wistar-Ratten erhielten 15 Minuten vor dem Test per Schlundsonde Lösungsmittel mit 0; 1 oder 2 mg/kg KG Parathion. Sie mussten in einer Skinner Box eine DRH_6 erlernen.
Die Ratten zeigten unter Parathion deutlich schlechtere Ergebnisse beim Lerntest als am Vortage ohne Substanzwirkung bzw. im Vergleich zu den Kontrollen. Nach 2 mg/kg Parathion ergab sich nach 15 bis 2o Minuten eine deutlich verminderte Lernleistung. Nach 1 mg/kg Parathion zeigten 3o % der Tiere noch geringe Abweichungen im konditionierten Verhaltensmuster.

AL-HACHIM, G.M. et al. 1968 a
Mäuse erhielten entweder im ersten, zweiten oder letzten Drittel der Tragzeit 3 mg/kg KG Parathion oder Maisöl. 1o zufällig ausgewählte Nachkommen jeder Behandlungsgruppe wurden vom 6o. bis 66. Tag jeweils 3 Minuten lang im open-field getestet.
Parathion beeinflusste weder die Aktivität noch die Emotionalität im open-field.

AL-HACHIM, G.M. et al. 1968 b
CF-1-Mäuse bekamen entweder im ersten, zweiten oder letzten Drittel der Tragzeit 3 mg/kg KG Parathion oder Maisöl. Die Nachkommen wurden mit 3o Tagen 7 Tage lang in einer shuttle-box getestet.
Parathion hatte keinen Einfluss auf die Lernfähigkeit der Nachkommen, gleichgültig, wann die Applikation erfolgt war.

SPYKER, J.M. et al. 1977
F_2-Hybrid-Mäuse erhielten die ganze Tragzeit lang täglich in ca. 1 ml Erdnussbutter 0; 0,18 oder 9 mg/kg KG Diazinon. Nach dem Fressen dieser Ration hatten die Tiere im Käfig Standardfutter und Leitungswasser ad lib.. Nach der Geburt wurden die Würfe zufällig auf je 4 Tiere beiderlei Geschlechts reduziert. Mit 28 Tagen wurden die Nachkommen entwöhnt. Am 75. Lebenstag wurden die exploratorische Aktivität und die Defäkations- und Urinierhäufigkeit der Nachkommen 5 Minuten lang im open-field bestimmt. Am nächsten Tag wurde der open-field-Test wiederholt, wobei während der 3. Minute ein Lärm-Stimulus gesetzt wurde. Ab dem 87. Tag wurde den Tieren das Futter entzogen und sie wurden auf 8o % ihres free-feeding Gewichts gebracht. Nach einem 2-tägigen Vortraining in einem straight alley wurden die Tiere an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in einem modifizierten halbautomatischen Lashley III-maze getestet.
Die Diazinon-Mütter nahmen in der Tragzeit im Vergleich zu den Kontrollen weniger an Gewicht zu. Bei den Müttern, die die niedrigere Diazinon-Gabe bekommen hatten, war die Wurfgrösse geringer als bei den anderen beiden Gruppen. Die Geburtsgewichte der Diazinon-Nachkommen waren nicht erniedrigt, doch war bei der höheren Diazinon-Dosis die nachgeburtliche Gewichtszunahme erniedrigt. Histologisch zeigte sich nach 9 mg/kg forebrain damage.
Die Diazinon-Tiere unterschieden sich im open-field-Verhalten nicht von den Kontrollen. Sowohl die männlichen als auch die weiblichen Nachkommen, deren Mütter 9 mg/kg/Tag Diazinon bekommen hatten, zeigten im Lashley III-maze geringere Laufgeschwindigkeiten. Die Abnahme der Laufgeschwindigkeit ging nicht mit einer Zunahme der Irrtümer parallel. Die Tiere, die die niedrigere Diazinon-Dosis bekommen hatten, unterschieden sich weder in der Laufgeschwindigkeit noch in der Häufigkeit ihrer Irrtümer von den Kontrollen.

PEARSON, D.W. et al. 1969
3o Tage alte Charles-River-Ratten bekamen 3 Monate lang Standardfutter mit 0; 1o; 25 oder 5o ppm Disulfoton. Futter und Wasser waren ad lib..
Zu verschiedenen Zeiten während der Studie wurden 4 Probleme in einem Hebb-Williams-closed-field-intelligence-test-maze untersucht. Während des ganzen Experimentes wurden die Tiere auf einem 15 bis 2o %igen KG-Gewichtsverlustes gehalten (??? Widerspruch zum ad lib.???).
Die Disulfoton-Tiere irrten sich im Vergleich zu den Kontrollen seltener und zeigten kürzere trial times im maze. Untereinander unterschieden sich die Disulfoton-Tiere nicht in ihrer Lernaktivität. Bei den 4 untersuchten maze-Problemen ergaben sich keine Unterschiede. Die AChE-Spiegel im Gesamtgehirn der mit 1o, 25 bzw. 5o ppm Disulfoton behandelten Tiere betrug nur noch 59; 67 bzw. 74 % der Kontrollen.

CLARK, G. et al. 1971
6 Wochen alte Charles-River-Mäuse beiderlei Geschlechts bekamen 8 Wochen lang Standardfutter mit 0 oder 2oo ppm Disulfoton. Da bei den weiblichen Tieren viele starben, bekamen die weiblichen Tiere in der 11. bis 14. Lebenswoche nur noch Futter mit 15o ppm Disulfoton. Nach 8 Wochen Disulfoton-Futter wurde die Exploration mit einem 25-löchrigen hole-board bestimmt.
Die Disulfoton-Tiere zeigten eine höhere Exploration. Zwischen den Geschlechtern bestanden keine Unterschiede.

JULOU, L. et al. 1966 in WHO 1974 b
Mäuse zeigten nach oraler Gabe von 1omg/kg KG Vamidothion unveränderte Motilität. Auch nach 3o mg/kg KG Vamidothion waren bei Ratten exploratorische Aktivität und conditioned reflexes normal.

Carbamate

Bei Ratten, die über das Futter 2o mg/kg KG Carbaryl bekommen hatten, war die ChE-Aktivität in Cortex, Hirnstamm und Cerebellum verringert.
Bei Ratten, die 2 Jahre lang täglich 5o bis 2oo ppm Carbaryl im Futter bekommen hatten, zeigten sich keine toxischen Wirkungen (DÉSI, I. et al. 1974).

Bei entwöhnten männlichen Ratten, die über das Futter 1o oder 2o mg/kg KG Carbaryl bekommen hatten (der No-effect-level bei der Ratte wird mit 2 bis 1o mg/kg KG angegeben (WHO 1967, 197o und 1974b); die orale LD_{5o} beträgt 19o bis 16oo mg/kg KG (WHO 1967; WEGLER, R. 197o in LANG, K. 1979; WHO 197o; KUHR, R.J. et al. 1976; WIRTH, W. et al. 1981)), war das maze-Lernen verbessert, unverändert oder verschlechtert (vgl. die abstracts).

Nach 5otägiger Gabe von 1,25 oder 2,5 mg/kg KG Aprocarb mit dem Futter war die ChE-Aktivität in Cortex, Hirnstamm oder Cerebellum unverändert (DÉSI, I. et al. 1974).

Entwöhnte männliche Ratten, die täglich über das Futter 1,25 oder 2,5 mg/kg KG Aprocarb zu sich nahmen (die akute orale LD_{5o} für die Ratte wird mit 83 bis 1oo mg/kg KG angegeben (KUHR, R.J. et al. 1976; WIRTH, W. et al. 1981)), zeigten verbessertes, unverändertes oder verschlechtertes maze-Lernen (vgl. den abstract).

Erwachsene Ratten, die 13 Tage lang täglich 2oo ppm Methomyl bekommen hatten, zeigten unveränderte open-field-Aktivität (vgl. den abstract).

Nach lowöchiger Gabe von looo ppm Banol im Futter mit 5 oder 18 % Casein waren die ChE- und MAO-Aktivitäten in Cerebellum und Cerebrum von Ratten unverändert (CASTERLINE, J.C. et al. 1971).

Bei entwöhnten männlichen Ratten hatte eine llwöchige Gabe von looo ppm Banol im Futter mit normalem Protein-Gehalt keinen Einfluss auf das Lernen; looo ppm Banol und Protein-armes Futter verschlechterten das Lernen (vgl. den abstract).

DÉSI, I. et al. 1974
8o 13o bis 16o g schwere männliche Wistar-Ratten erhielten über das Futter O; 1oo oder 2oo ppm/Tag Carbaryl. Wasser war stets ad lib.. Mit Beginn der Pestizid-Gabe begann für die Hälfte der Tiere auch das Training in einem 4-T-units-maze. Es wurde 5o Tage lang die Lernrate bestimmt. Die restlichen Tiere wurden zunächst 15 Tage im maze trainiert und bekamen erst dann 5o Tage lang das Pestizid-haltige Futter, wobei die performance der zuvor gelernten Aufgabe überprüft wurde.
Die Carbaryl-Tiere erreichten am 11. Tag das Ziel im maze beträchtlich schneller als die Kontrollen, am 25. Tag unterschieden sie sich nicht voneinander und am 5o. Tag brauchten nur die Tiere, die 2oo ppm Carbaryl bekommen hatten, länger als die Kontrollen. Die 1oo ppm-Carbaryl-Tiere brauchten am 5o. Tag ebenso lang wie die Kontrollen, um das Ziel zu erreichen. Die Carbaryl -Tiere irrten sich am 11.Tag weniger als die Kontrollen, am 25.Tag unterschieden sie sich in den Fehlern nicht von den Kontrollen und am 5o. Tag irrten sie häufiger als die Kontrollen. Beim zweiten Teil des Experiments brauchten am 21.Tag die Tiere, die die höhere Dosis Carbaryl und am 5o. Tag alle mit Carbaryl behandelten Tiere länger als die Kontrollen, das Ziel zu erreichen. Die Carbaryl-Tiere irrten stets häufiger als die Kontrollen.
Nur nach 2oo ppm/Tag Carbaryl kam es zu einer Abnahme der ChE-Aktivität in Cortex, Hirnstamm und Cerebellum.

DESI, I. et al. 1974
8o 13o bis 16o g schwere männliche Wistar-Ratten erhielten über das Futter 0; 12,5 oder 25 ppm/Tag Aprocarb. Wasser war stets ad lib.. Mit Beginn der Pestizid-Gabe begann für die Hälfte der Tiere das Training in einem 4-T-units-maze. 5o Tage lang wurde die Lernrate bestimmt. Die restlichen Tiere wurden zunächst 15 Tage im maze trainiert und bekamen erst dann 5o Tage lang das Pestizid-haltige Futter, worauf dann die performance der zuvor gelernten Aufgabe untersucht wurde.
Am 11. Tag waren die Aprocarb-Tiere schneller als die Kontrollen, am 25. Tag unterschieden sie sich nicht von ihnen und am 5o. Tag brauchten sie länger als die Kontrollen. Am 11. Tag irrten die Aprocarb-Tiere weniger als die Kontrollen, am 25. Tag irrten sie gleich häufig und am 5o. Tag irrten sie häufiger als die Kontrollen.
Im zweiten Teil des Versuches brauchten am 21. Tag die Tiere, die die höhere Aprocarb-Dosis bekommen hatten und am 5o. Tag alle Aprocarb-Tiere länger als die Kontrollen, das Ziel zu erreichen.
Nach 5o tägiger Gabe von Aprocarb ergab sich keine Aktivitätsabnahme der Cholinesterase in Cortex, Hirnstamm, Cerebellum.

BRACY, O.L. et al. 1979
32 männliche 6o bis 75 Tage alte Sprague-Dawley-Ratten erhielten nach 7 Tagen Eingewöhnung, vor allem an den umgekehrten Dunkel-Hell-Zyklus, unter Blindbedingungen Standardpellets, die mit Maissirup überzogen waren und Sucrose oder 2oo ppm/Tag Methomyl enthielten. Am Tag 0 wurde das open-field-Verhalten bestimmt und mit den entsprechenden Diäten begonnen. Das open-field-Verhalten wurde dann noch am 4., 7., 1o. und 13.Tag bestimmt.
Während der 5-tägigen Testperiode unterschieden sich die Gruppen weder in der gesamten horizontalen open-field-Aktivität noch in der Gesamtzahl von rearing.

CASTERLINE, J.L. et al. 1971
14 oder 18 Tage nach der Entwöhnung bekamen männliche Osborne-Mendel-Ratten 11 Wochen lang Futter mit 5 oder 18 % Casein, dem jeweils 0 oder 1ooo ppm Banol zugefügt waren. Die Tiere wurden 5 mal die Woche täglich 1 Stunde lang in einer standard operant conditioning chamber trainiert. Die Tiere, die Banol in der 5 %igen Casein-Diät bekommen hatten, drückten den Hebel fast nie. Banol in der 18 %igen Casein-Diät hatte dagegen keinen Einfluss auf die Lernaktivität.
Weder die niedrige Casein-Diät noch Banol beeinflussten die Aktivität von ChE oder MAO in Cerebellum und Cerebrum.

III.2.5.2.2 Herbizide

Nach einer einzigen oralen Gabe von 100 mg/kg KG 2,4,5-T an Rattenmütter während der Tragzeit (die akute orale LD_{50} für die Ratte wird von der WHO (1971) mit 500 mg/kg KG angegeben) war die Wurfgrösse verringert, und es bestand eine mässige perinatale Mortalität.
Bei den männlichen Nachkommen war die open-field-Aktivität erhöht, bei den weiblichen unverändert.

SJÖDEN, P.O. et al. 1972
25 7 Monate alte Wistar-Ratten erhielten am 7., 8. oder 9.Tag der Tragzeit einmal per Schlundsonde Maisöl mit 0 oder 100 mg/kg KG 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (2,4,5-T). Von den 90 Tage alten Nachkommen wurden zufällig 42 ausgewählt, bei denen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im open-field ambulation, rearing, defecation, latency und grooming bestimmt wurden.
Die 2,4,5-T-Männchen zeigten an beiden Tagen mehr ambulation und rearing und hatten kürzere Latenzzeiten als die Kontrollen. Am ersten Tag zeigten die 2,4,5-T-Männchen auch mehr grooming als die Kontrollen. In der Defäkation unterschieden sich alle Männchen nicht voneinander. Die weiblichen Nachkommen unterschieden sich in keinem der untersuchten Parameter voneinander.
Nach 2,4,5-T war die Wurfgrösse verringert und es bestand eine mässige perinatale Mortalität.

III.2.5.2.3 Fungizide

Ratten, deren Mütter bereits während der Säugzeit 0,5 bis 10 ppm Maneb (Manganäthylen-bis-dithiocarbamat) im Futter erhalten hatten, wurden mit dem Fungizid bis zu 5 Monate weiterbehandelt. Sie zeigten erniedrigte oder unveränderte Exploration im open-field, und verschlechtertes, unverändertes oder verbessertes avoidance-Lernen.

SOBOTKA, T.J. et al. 1972
Osborne-Mendel-Ratten wurden zufällig den folgenden Gruppen zugeteilt:
In der preweaning-Gruppe erhielten die Muttertiere vom Werfen bis zur Entwöhnung der Jungen mit 28 Tagen Standardfutter mit 0,5; 1 oder 10 ppm Maneb. Nach der Entwöhnung bekamen die Nachkommen Standardfutter.
In der lifetime-Gruppe bekamen die Tiere Standardfutter mit 0,5; 1 oder 10 ppm Maneb während der 4wöchigen Neonatalzeit, und die männlichen Nachkommen noch bis zum Ende der Studie (6 Monate).
In der postweaning-Gruppe gab es während der Neonatalzeit Standardfutter, danach für die männlichen Nachkommen 0,5; 1 oder 10 ppm Maneb im Futter bis zum 6.Monat.
Die Kontrollen erhielten 6 Monate lang Standardfutter. Alle Diäten und das Wasser waren ad lib.. Mit 30 Tagen wurde bei den Kontrollen und den 0,5 und 10 ppm Maneb-Tieren der preweaning-Gruppe 5 Minuten lang die exploratorische Aktivität im open-field und die motorische Aktivität in einer passiven avoidance Situation untersucht. Die Lernfähigkeit aller mit Maneb behandelten Tiere wurde mit 80 Tagen in einer Skinner Box bestimmt.
Nur die 10 ppm Maneb-Tiere zeigten mit 30 Tagen eine niedrigere exploratorische Aktivität im open-field. Die 0,5 ppm Maneb-Tiere unterschieden sich in ihrer Aktivität nicht von den Kontrollen. Nach beiden Dosen Maneb war die preshock stepout latency im Vergleich zu den Kontrollen verlängert. In der postshock stepout latency unterschieden sich die drei Gruppen nicht.
Tiere, die vor der Entwöhnung 1 oder 10 ppm Maneb bekommen hatten, erlernten die avoidance besser als die Kontrollen. Auch die 10 ppm Maneb-Tiere der lifetime-Gruppe lernten besser als die Kontrollen.

III.2.5.2.4 Akarizid-Insektizid

Bei Ratten erhöht Chlordimeform die Serotonin- und NE-Spiegel im Gesamtgehirn (MAC PHAIL, R. C. et al. 1981).

Ratten, deren Mütter während Trag- und Säugzeit sicher subtoxische Mengen, nämlich über das Futter 1oo µg/kg KG Chlordimeform und die selbst nach der Entwöhnung dasselbe Futter bekommen hatten (für die LD_{50} für Ratten werden Werte zwischen 123 und 3oo mg/kg KG genannt (MAC PHAIL, R.C. et al. 1981)), unterschieden sich im maze-Lernen nicht von den Kontrollen.

OLSON, K.L. 1977 (≙ OLSON, K.L.et al. 1978)
Holtzman-Ratten erhielten ab dem 5. Tag der Tragzeit Standardfutter mit 0 oder 0,73 ppm Chlordimeform (entsprach 1oo µg/kg KG). Die Würfe wurden auf je 4 Tiere beiderlei Geschlechts gebracht.

Die 29 Nachkommen wurden mit 3o Tagen entwöhnt und bekamen dasselbe Futter wie ihre Mütter. Vom 7. bis 17. Lebenstag wurde die Schwimmfähigkeit untersucht. Vom 66. bis 7o. Tag erfolgte eine Gewichtsreduktion auf 8o bis 85 % des ad lib.-Gewichtes vom Tage 66, und auf diesem Gewicht wurden die Tiere bis zum Ende der Studie gehalten. Vom 72. bis 9o. Tag wurden verschiedene Testprobleme im symmetrischen maze mit Videokamera untersucht. Danach erfolgte ein Retentionstest.
Die Chlordimeform-Tiere zeigten zwischen dem 9. und 15. Lebenstag eine schlechtere Schwimmfähigkeit als die Kontrollen. Im maze-Lernen unterschieden sich Kontrollen und Chlordimeform-Tiere nicht.

III.2.6 Genussmittel

III.2.6.1 Alkohol

Bei Ratten, deren Mütter während der Tragzeit und den ersten 1o Tagen postpartum eine flüssige Äthanol-Diät (ca. 1o bis 12 g/kg KG/Tag Äthanol) bekommen hatten, waren in den ersten 1o Lebenstagen die NE-Spiegel im Gesamtgehirn gleich hoch wie bei den Kontrollen (RAWAT, A.K. 1977 in DRUSE,M.J. 1981).
Bei Ratten, deren Mütter während der letzten Woche der Tragzeit eine flüssige Äthanol-Diät (ca. 1o bis 12 g/kg KG/Tag Äthanol) paargefüttert erhalten hatten, waren im Alter von 3 Wochen die NE-Spiegel im Gesamtgehirn im Vergleich zu den Kontrollen erniedrigt. Mit 6 Monaten unterschieden sie sich nicht von den Kontrollwerten. Im Hypothalamus der Nachkommen bestand das NE-Defizit wenigstens 6 Monate (DETERING,N. et al. 198o in DRUSE, M.J. 1981).

Bei Nachkommen von Mäusen, die entweder während der ersten, zweiten oder dritten Woche der Tragzeit oder während der ganzen Tragzeit 1 g/kg KG/Tag Äthanol intubiert bekommen hatten, waren die NE- und DA-Spiegel im Gesamtgehirn im Vergleich zu den Kontrollen unverändert (ELIS, J. et al. 1976 und 1978 und KRISIAK, M. et al. 1977, alle in DRUSE,M.J. 1981).
Bei Ratten, die nach der Entwöhnung mit 16 Tagen 27o Tage lang zwischen 8 und 24 % Äthanol im Trinkwasser bekommen hatten, war am 29o. Lebenstag die DA-Konzentration im limbischen Vorderhirn erhöht, und im Striatum unverändert im Vergleich zu den Kontrollen. Die NE-Konzentration im limbischen Vorderhirn war unverändert (LILJEQUIST, S. et al. 1977).

Bei fetalen und bis zu 13 Tage alten Ratten, deren Mütter eine flüssige Äthanol-Diät (ca. 1o bis 12 g/kg KG/Tag Äthanol) vom 13. oder vom 18. Tag der Tragzeit an bis zum 13.Tag postnatal bekommen hatten, und bei fetalen bis 21 Tage alten Ratten, deren Mütter Äthanol nur während der letzten Woche der Tragzeit bekommen hatten, waren die Tyr-Hydroxylase-Spiegel im Gehirn, verglichen mit den Kontrollen, unverändert (THADANI, P.V. et al. 1977 und DETERING, N. et al.198o, alle in DRUSE, M.J. 1981).
Bei 7 bis 21 Tage alten Ratten, deren Mütter während der Säugzeit dieselbe flüssige Äthanol-Diät bekommen hatten, war die Aktivität der Tyr-Hydroxylase im Gehirn im Vergleich zu den Kontrollen erhöht (DETERING, N. et al. 198o in DRUSE,M.J. 1981).

Bei neugeborenen Ratten (bis 21. Lebenstag), deren Mütter während der letzten Woche der Tragzeit eine flüssige Äthanol-Diät (ca. 1o bis 12 g/kg KG/Tag Äthanol) bekommen hatten, fand sich im Vergleich zu den Kontrollen kein Unterschied in der Aktivität der DA-β-Hydroxylase (DETERING, N. et al. 198o in DRUSE, M.J. 1981).

Bei Ratten, deren Mütter während der Tragzeit und 1o Tage postnatal eine flüssige Äthanol-Diät (ca. 1o bis 12 g/kg KG/Tag Äthanol) bekommen hatten, waren die Serotonin-Spiegel im Gehirn verglichen mit den Kontrollen unverändert (RAWAT, A.K. 1977 in DRUSE, M.J. 1981).

Bei Mäusen, deren Mütter vom 5. bis 11. Tag der Tragzeit eine flüssige Äthanol-Diät (ca. 1o bis 12 g/kg KG/Tag) bekommen hatten, waren die Serotonin-Spiegel im Gehirn gleich hoch wie bei den Kontrollen. Gleichfalls unverändert waren die Trp- und 5-HIAA-Spiegel (BOGGAN, W.O. et al. 1979 in DRUSE, M.J. 1981).

Auch bei reifen Tieren, die chronisch oder akut Alkohol bekommen hatten (Dosis nicht angegeben), unterschieden sich die Serotonin-Spiegel im Gehirn nicht von denen der Kontrollen (KURIYAMA, K. et al. 1971, RAWAT,A.K.1974 und TABAKOFF,B. et al. 1974, alle in DRUSE, M.J. 1981).

Bei Ratten, deren Mütter während der letzten beiden Wochen der Tragzeit die flüssige Äthanol-Diät (ca. 1o bis 12 g/kg KG Äthanol)bekommen hatten, waren in den ersten 1o Lebenstagen - verglichen mit den Kontrollen - die Glutamat- und GABA-Spiegel im Gehirn erhöht, und ACh erniedrigt (RAWAT, A.K. 1977 in DRUSE, M.J. 1981).
Bei Ratten, die 4 Wochen lang Äthanol (Dosis nicht angegeben) im Trinkwasser bekommen hatten, wurden erniedrigte GABA-Spiegel im Gehirn gefunden. (TABAKOFF, B. et al. 1979).

Bei Ratten, deren Mütter schon vor der Tragzeit, während derselben und während der Säugzeit eine flüssige Äthanol-Diät (ca. 1o bis 12 g/kg KG/Tag) bekommen hatten, waren beim Feten und beim 1o Tage alten Nachkommen die Histamin-Spiegel im Gehirn erhöht, und die Aktivität der Histidin-Decarboxylase unverändert, im Vergleich zu den Kontrollen (RAWAT, A.K. 198o in DRUSE, M.J. 1981).

Auch die Befunde über die Wirkung von prä- und früher postnataler Exposition mit Äthanol auf die Myelinisierung im ZNS bei der Ratte sind widersprüchlich. Bei vergleichbarem KG von Äthanol-Tieren und Kontrollen scheinen nur geringe Unterschiede in der Myelinisierung zu bestehen.
Wenn die Rattenmütter Äthanol schon 1 1/2 bis 2 Monate vor der Konzeption und dann während der Tragzeit bekommen hatten,fanden sich bei den Nachkommen mit 18 und 25 Tagen erhöhte Mengen Myelin (DRUSE, M.J. et al. 1977 in DRUSE,M.J. 1981).

Erhielten Ratten während der Tragzeit über das Futter oder p.o. 1 bis 14 g/kg KG/Tag Äthanol, so waren die Nachkommen im Vergleich zu den Kontrollen im open-field und im Laufrad aktiver; das avoidance-, maze- oder operant conditioning-Lernen war unverändert oder verschlechtert.
Wenn Ratten nach der Entwöhnung und etwas später über das Futter ca. 9,2 g/kg KG/Tag Äthanol oder eine 8-bis 24%ige

Äthanol-Lösung zu trinken bekommen hatten, so war die open-field-Aktivität unverändert und das avoidance-Lernen verschlechtert.

Bei Mäusen, deren Mütter während Trag- und Säugzeit 13 bis 28 g/kg KG/Tag Äthanol bekommen hatten, war die open-field-Aktivität unverändert oder erniedrigt.
Erhielten entwöhnte Mäuse Futter mit 35 % der Kalorien in Form von Äthanol, so war das avoidance-Lernen verringert oder unverändert.
Männliche Mäuse zeigten nach 5 %iger Äthanol-Lösung erhöhte Exploration.

Obwohl die mit Äthanol durchgeführten tierexperimentellen Verhaltensstudien nicht immer einheitliche Ergebnisse zeigen, was unter anderem durch Auswahl der Tiere, die Dosierung, den Zeitpunkt der Gabe und die verwendeten Testbatterien bedingt sein mag (vgl. die abstracts), besteht kein Zweifel, dass erhöhte Äthanolzufuhr während der Gravidität sowohl Mangelgeburten als auch Verhaltensänderungen hervorruft, und zwar bei Versuchstier wie Mensch.

REYNOLDS, G.S. et al. 1960
3 15o Tage alte männliche Albino-Ratten wurden 9o Tage lang je 2 Stunden lang in einer Kammer trainiert, einen Hebel zu drücken, um einen elektrischen Schock zu vermeiden. Danach wurde den Tieren für wenigstens 15 Stunden das Futter entzogen, und sie bekamen 3 Minuten vor der Sitzung 1;2;4 oder 5 ml 32 %igen Alkohol direkt in den Magen. Jedes der ca. 35o g schweren Tiere bekam diese Dosen in verschiedener,unregelmässiger Reihenfolge. An Kontrolltagen wurde der Magen mit 2 oder 5 ml Wasser oder mit nichts gefüllt.
Nach 4 und 5 ml Alkohol nahm die Hebeldrückrate stark ab.

FEDERICI, F. et al. 1969
Eine Gruppe entwöhnter Wistar-Ratten bekam 4 Wochen lang 1o; 2o oder 3o % Äthanol im Trinkwasser oder reines Trinkwasser. Ihr Unterscheidungslernen wurde in einer shuttle-box getestet.
Die Tiere, die 3o % Äthanol erhalten hatten, zeigten sehr verschlechtertes Lernen.

WALKER, D.W. et al. 1971
18 75 Tage alte männliche Long-Evans-Hauben-Ratten erhielten 9o Tage lang Standardfutter und Leitungswasser ad lib., eine flüssige Diät mit 35 % der Gesamtkalorien als Äthanol oder eine flüssige Diät mit 35 % der Gesamtkalorien als Sucrose. Nach 9o Tagen bekamen alle Tiere 1o Tage lang Standardfutter und Wasser ad lib. und wurden dann auf 9o % ihres ad lib.-Gewichtes gebracht und ca. 3o Tage darauf gehalten. Während dieser 3o Tage wurde in einer toggle floor shuttle-box trainiert. Danach erhielten sie wieder 1o Tage lang Standardfutter und anschliessend 9o Tage ihre entsprechenden experimentellen Diäten. Nach 14 Tagen Standardfutter und Wasser ad lib. erfolgte das avoidance training in einer Sprungkammer.
Die Alkohol-Tiere lernten die avoidance Aufgabe schlechter als beide Kontrollgruppen, die sich hierin nicht unterschieden.

In einem zweiten Versuch erhielten 21 75 Tage alte männliche Long-Evans-Hauben-Ratten ununterbrochen 27o Tage lang dieselben Diäten wie in obigem Versuch, zusätzlich war jedoch pro 1oo ml flüssiger Diät 0,3 g einer Vitaminmischung zugefügt. Das avoidance training begann zwei Wochen, nachdem die Tiere Standardfutter und Wasser ad lib. bekommen hatten.
Die Alkohol-Tiere erlernten die shuttle-box avoidance task schlechter als die beiden Kontrollgruppen, die sich hierin nicht unterschieden: kein Alkohol-Tier erreichte in den 5oo trials das 9o %-Kriterium, dagegen alle Kontrollen.

BOND, N.W. et al. 1975
24 8O Tage alte männliche Wistar-Ratten lebten einzeln und wurden in 11 Tagen auf 7o % ihres ad lib.-Gewichtes gebracht. Die "experimentellen" Tiere erhielten dann 2 Tage lang flüssige Diät mit 35 % Alkohol-Kalorien, danach 2 Tage Sucrose-Diät mit isokalorischer Substitution des Alkohols durch Sucrose. Dies wurde so oft wiederholt, bis die Tiere viermal für 2-Tagesperioden Alkohol und dreimal 2 Tage Sucrose-Diät bekommen hatten (= 14 Tage flüssige Diät). Die Kontrollen bekamen stets Sucrose-Diät, und zwar nur so viel, wie die "experimentellen" Tiere tagszuvor getrunken hatten. Anschliessend erhielten alle Tiere 7 Tage lang Trockenfutter und Wasser ad lib.. Danach wurde 3 Tage lang je 15 Minuten ambulation, rearing und defecation im open-field bestimmt.

Am ersten Test-Tag zeigten die Alkohol-Tiere höheres ambulation und rearing als die Kontrollen. An den beiden anderen Test-Tagen unterschieden sich beide Gruppen hierin nicht. An keinem der drei Test-Tage zeigte sich eine Wirkung des Alkohols auf die Defäkation.

BOND, N.W. et al. 1976
7 90 Tage alte Wistar-Ratten erhielten während der ganzen Tragzeit eine flüssige Diät mit 6,5 % Äthanol (ergab durchschnittlich 14 g Äthanol/kg Ratte/Tag) oder lab chow. Nach der Geburt bekamen alle Mütter lab chow. Bei der Geburt wurden die Würfe auf je vier Tiere beiderlei Geschlechts reduziert und bis zum 25.Lebenstag von der eigenen Mutter gesäugt. Mit 45 bis 5o Tagen wurden an drei Tagen im open-field ambulation und rearing der weiblichen Nachkommen untersucht.
Die Äthanol-Tiere zeigten höheres ambulation und rearing als die Kontrollen.

BRANCHEY, L. et al. 1976
Ratten bekamen vom 1o. bis 21. Tag der Tragzeit eine flüssige Diät, die Alkohol enthielt und bei den Kontrollen eine isokalorische Menge Sucrose. Beide Gruppen erhielten das gleiche Volumen zu fressen, womit pro Ratte ca. 12 g /kg/Tag Alkohol zugeführt wurde. Als die Nachkommen 17 Tage alt waren, wurde einer getötet und die Tyrosinhydroxylase-Aktivität im Gehirn bestimmt, bei zweien wurde 5 Minuten lang das Verhalten im open-field untersucht.
Die Tiere, deren Mütter Äthanol bekommen hatten, waren aktiver als die Kontrollen.
Die Tyrosinhydroxylase-Aktivität war in der mit Äthanol behandelten Gruppe nicht erhöht.

BOND, N.W. et al. 1977
24 90 Tage alte Wistar-Ratten erhielten während der Tragzeit eine flüssige Diät mit 6,5 % Äthanol (ergab durchschnittlich 13,3 g Äthanol/kg KG/Tag) oder lab chow. Nach der Geburt erhielten alle Mütter lab chow. Bei der Geburt wurden die Würfe auf je vier Tiere beiderlei Geschlechts reduziert und bis zum 25.Lebenstag von der eigenen Mutter gesäugt. Bei je acht zufällig ausgewählten männlichen und weiblichen Nachkommen jeder Gruppe wurde mit 28, 56 oder 112 Lebenstagen die ambulation im open-field bestimmt.
Mit 28 und mit 56 Tagen war die open-field ambulation der Äthanol-Tiere höher als die der Kontrollen, nicht aber mit 112 Tagen.

LILJFQUIST, S. et al. 1977
Neugeborene Sprague-Dawley-Ratten mehrerer Würfe wurden gemischt und zufällig zu den Müttern gegeben. Die Wurfgrösse betrug 12. Die Nachkommen wurden mit 16 Tagen entwöhnt und nur die männlichen Tiere wurden weiter untersucht. Sie bekamen entweder eine 8 Gew.% Äthanol-Lösung oder Leitungswasser ad lib.. Mit 6o Tagen wurde die Äthanol-Lösung für 9oTage durch eine 16 %ige ersetzt, danach gab es eine 2o %ige für weitere 6o Tage und schliesslich noch 6o Tage lang eine 24 %ige. Mit 27o bis 275 Tagen wurde die conditioned avoidance response in einer shuttle-box bestimmt. Einen Monat nach Alkohol-Entzug wurde nochmals in der shuttle-box getestet. Die open-field-Aktivität (forward locomotion, rearing, grooming, sniffing) der 27o Tage alten Tiere wurde ohne und mit Gewöhnung an die Testsituation bestimmt; ferner 6 Tage lang nach Absetzen des Alkohols.

Die Äthanol-Tiere hatten im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollen 8 bis 24 % weniger Gewicht (sie tranken z.B. weniger als die Kontrollen). Die Äthanol-Tiere zeigten während der ersten 5 Tage im open-field eine höhere forward locomotion Aktivität, verglichen mit den Kontrollen. Die Kontrollen waren nach einem Tag an die Testsituation gewöhnt, die Äthanol-Tiere gewöhnten sich viel langsamer daran und erreichten erst nach 6 Tagen den Aktivitätslevel der Kontrollen. Im conditioned avoidance behavior und in der retention des conditioned avoidance behavior, 3o Tage nach Erlernen des Experiments, unterschieden sich beide Gruppen nicht voneinander. Während des Alkohol-Entzugs zeigten die Tiere im open-field eine erhöhte coordinated lokomotorische Aktivität und erhöhtes rearing, grooming und sniffing.
Chronische Alkoholzufuhr führte zu einer Erhöhung von DA im limbischen forebrain, im Striatum war DA unverändert, und NE war im limbischen forebrain erniedrigt.

ABEL, E.L. 1978
Long-Evans-Hauben-Ratten erhielten die ganze Tragzeit hindurch täglich per Magensonde 1 oder 2 g/kg/Tag Äthanol (2o%ige Lösung).2 Kontrollgruppen wurden jeweils mit den Äthanol-Tieren paargefüttert und erhielten statt des Äthanols isokalorische Mengen Sucrose. Eine dritte Kontrollgruppe wurde nicht mit der Magensonde gefüttert und erhielt das Kontrollfutter ad lib.. Daneben gab es noch die surrogate Mütter, die während der Tragzeit nicht gestört wurden. Nach der Geburt wurden die Jungen ihren leiblichen Müttern weggenommen und zu acht einer surrogate Mutter gegeben, bis sie mit 22 Tagen entwöhnt wurden.
Ab dem 75.Lebenstag wurde die one-way shock avoidance, das maze escape learning in einem water-filled multiple T-maze, die spontane alternation in einem Lafayette T-maze und die Helligkeitsunterscheidung im T-maze getestet.
In keinem der Verhaltenstests unterschieden sich die Tiere der einzelnen Behandlungsgruppen voneinander.

BOND, N.W. et al. 1978
18 9o Tage alte Wistar-Ratten erhielten während der Tragzeit eine flüssige Diät mit 6,5 % Äthanol (entsprach durchschnittlich 12,6 Äthanol/kg KG/Tag) oder lab chow. Bei der Geburt wurden die Würfe auf je vier Tiere beiderlei Geschlechts reduziert. Drei Mütter jeder Gruppe säugten die eigenen Nachkommen, drei die Nachkommen von Müttern derselben Gruppe (fostering) und drei die Nachkommen von Müttern von der anderen Gruppe (cross-fostering). Die Nachkommen wurden mit 25 Tagen entwöhnt. Mit 15o Tagen wurde bei den männlichen Nachkommen entweder die avoidance response in der shuttle-box oder die performance im Hebb-Williams-maze bestimmt.
Die Nachkommen der Alkohol-Mütter machten weniger avoidance responses als die Nachkommen der Kontrollen und dies unabhängig davon, welche Behandlung die sie säugenden Mütter bekommen hatten. Im Hebb-Williams-maze unterschieden sich alle 6 Gruppen in der Zahl der Irrtümer nicht voneinander.

CAUL, W.F. et al. 1978
Ratten erhielten vom 1o. bis zum 14.Tag der Tragzeit zweimal täglich je 1; 2 oder 3 g Äthanol p.o.. Die eine Kontrollgruppe wurde mit den Tieren, die 6 g Äthanol/Tag bekamen, paargefüttert und erhielt Placebo über die Schlundsonde. Eine weitere Kontrollgruppe wurde nicht mit der

Schlundsonde gefüttert. Mit 63 und mit 64 Tagen wurde die open-field-Aktivität, mit 65 bis 69 Tagen die Y-maze avoidance der Nachkommen bestimmt.
Bei beiden Kontrollgruppen nahm die open-field-ambulation am 2.Tag ab, nicht aber bei den Tieren, die 2 und 6 g Äthanol bekommen hatten. Die 4 g Äthanol-Tiere zeigten erhöhte ambulation und erhöhtes rearing im open-field. Die 6 g-Äthanol-Tiere vermieden im Y-maze häufiger als die anderen Gruppen, die sich hierin nicht unterschieden. Die Helligkeitsunterscheidung lernten alle Tiere gleich gut.

MARTIN, J.C. et al. 1978
60|25o bis 275 g schwere Sprague-Dawley Ratten wurden täglich vom 1. bis zum 21.Tag der Tragzeit um 9 und um 16 Uhr mit je 4,25 g/kg KG einer 20 % Äthanol-Lösung in 0,9 %iger isotoner Saline oder mit derselben Menge Träger per Schlundsonde gefüttert oder sie wurden nicht per Schlundsonde gefüttert. Die Tiere wurden einzeln gehalten und hatten Wasser dauernd ad lib.. Die Äthanol-Tiere hatten Standardfutter ad lib., während die mit Saline und die nichtbehandelten Muttertiere nur so viel Futter bekamen, wie die Alkohol-Tiere gefressen hatten. Die Hälfte der Äthanol-Nachkommen und der Saline-Nachkommen wurden von den nicht behandelten Muttertieren kreuzgesäugt. Die anderen Tiere des jeweiligen Wurfes blieben bei ihren eigenen Müttern.
Am 4.Lebenstag wurden die Würfe auf acht Nachkommen mit so viel männlichen Nachkommen als möglich reduziert. Die Nachkommen wurden mit 23 Tagen entwöhnt. Mit 28 bis 32 Tagen wurden die männlichen Nachkommen zu zweit bis zu viert mit Wurfgenossen in einen Käfig gesetzt, nachdem die weiblichen Nachkommen getötet worden waren. Mit 32 bis 41 Tagen wurde jeder Wurf zufällig auf zwei männliche Tiere reduziert. Zwischen dem 6o. und dem 69. Lebenstag wurde bei 18 männlichen Tieren jeder der vier Behandlungen die Laufradaktivität zwischen 16 Uhr und 8 Uhr morgens bestimmt.
Die Äthanol-Tiere zeigten im Vergleich zu den Kontrollen eine höhere Aktivität im Laufrad.

ABEL, E.L. 1979
15o 75 bis 1oo Tage alte und 22o bis 25o g schwere Long-Evans-Hauben-Ratten erhielten während der Tragzeit täglich ab dem 1.Tag 4 oder 6 g/kg KG Äthanol, oder isokalorische Mengen an Sucrose (paargefütterte Kontrollen) morgens zwischen 9 und 11 Uhr per Magensonde. Eine dritte Kontrollgruppe wurde nicht per Magensonde gefüttert und hatte Futter und Wasser ad lib.. Eine weitere Gruppe tragender Ratten dienten als "surrogate"-Mütter und wurden bis zur Geburt nicht gestört. Die Würfe wurden, wenn möglich, auf vier männliche und vier weibliche Nachkommen reduziert, von den "surrogate"-Müttern gesäugt und mit 21 Tagen entwöhnt.
Mit 5 Monaten wurde bei je einem männlichen und einem weiblichen Tier jeden Wurfes 5 Tage lang die two-way shock avoidance in einer shuttlebox bestimmt. Ferner wurde an zwei Tagen das escape-Lernen in einem mit Wasser gefüllten T-maze bestimmt.
Mit 5 Monaten wogen die Nachkommen, die pränatal Alkohol bekommen hatten, dosenabhängig weniger als die Kontrollen.
Die weiblichen Nachkommen lernten die two-way shock-avoidance Aufgabe schlechter als die Kontrollen. Im water-escape maze Lernen unterschied sich keines der Geschlechter von den Kontrollen.

BRACY, O.L. et al. 1979
32 männliche 6o bis 75 Tage alte Sprague-Dawley-Ratten erhielten nach 7 Tagen Eingewöhnung unter Blindbedingungen Standard pellets, die mit Maissirup überzogen waren und Sucrose oder Äthanol enthielten. Jedes Tier bekam 14o Kalorien/Tag, wobei 1oo Kalorien den überzogenen pellets entstammten und die restlichen 4o entweder dem Alkohol (entspricht 5,7 mg/Tag) oder der Sucrose. Am Tag O wurde das open-field-Verhalten bestimmt und mit den Diäten begonnen. Open-field-Verhalten wurde dann noch am 4., 7., 1o. und 13. Tag bestimmt.
Weder in der gesamten horizontalen open-field-Aktivität noch in der Gesamtzahl von rearing unterschieden sich die Gruppen während der 5-tägigen Testperiode voneinander.

RILEY,E.P. et al. 1979
28 Long-Evans-Ratten erhielten vom 6. bis 16.Tag der Tragzeit als einzige Nahrung isokalorische flüssige Diäten mit O; 8; 19 oder 32 % der Gesamtkalorien als Äthanol (entsprach durchschnittlich O; 3,6; 8,5 oder 14,3 g/kg/Tag). Eine weitere Gruppe bekam während der ganzen Tragzeit lab chow und Wasser ad lib.. Jede Ratte der O; 8;19 %-Gruppe wurde mit einer der 32 %-Gruppe, die ihr Futter ad lib. bekam, paargefüttert. Die Würfe wurden bei der Geburt auf 1o Tiere reduziert und mit 21 Tagen entwöhnt. Mit 18 Tagen wurde bei je 7 weiblichen Nachkommen der fünf Behandlungsgruppen die passive avoidance bestimmt. Bei je 8 männlichen Nachkommen der Tiere, die O oder 32 % Alkohol oder lab chow bekommen hatten, wurde mit 41 bis 53 Tagen eine erweiterte Version der passiven avoidance bestimmt.
Die weiblichen Tiere, deren Mütter Alkohol bekommen hatten, brauchten mehr trials, das Kriterium der passiven avoidance zu erreichen, als die O %-Kontrollen, die sich nicht von den lab-chow-Kontrollen unterschieden. Auch die männlichen Nachkommen, deren Mütter 32 % Äthanol erhalten hatten, brauchten mit 41 bis 53 Tagen mehr trials, das Kriterium der passiven avoidance zu erreichen als beide Kontrollen, die sich nicht unterschieden.

DRISCOLL, C.D. et al. 198o
66 Long-Evans-Ratten bekamen vom 5. bis 2o. Tag der Tragzeit flüssiges Futter mit O % oder 35 % der Kalorien in Form von Äthanol oder lab chow. Die Tiere, die Futter mit O oder 35 % der Kalorien als Äthanol erhielten, wurden paargefüttert (Äthanol-Aufnahme entsprach im Durchschnitt 13,3 g/kg KG/Tag). Die lab chow war stets ad lib.. Die Nachkommen wurden mit 21 Tagen entwöhnt. Mit 8o Tagen wurden je 8 weibliche Nachkommen zufällig aus den drei Behandlungsgruppen ausgewählt. Sie wurden einzeln gehalten und auf 85 % ihres free-feeding KG gebracht. Wasser war stets ad lib..
Alle Ratten erhielten acht Tage lang in einer standard operant chamber ein bar-pressig Training im FR-1 schedule, 3o Minuten lang am Tag oder bis 5o Verstärkungen erreicht waren. Die Verstärkung wurde dann geändert in eine DRL 1O-Sekunden schedule 30 Minuten lang täglich für 45 Tage.
Alkohol hatte auf die Anzahl der Hebeldrücke keinen Einfluss.

In einem zweiten Versuch wurde bei sonst gleichen Bedingungen wie oben das flüssige Futter nur vom 7. bis 2o. Tag der Tragzeit gegeben. Am Tag 8o wurden je 7 männliche und 7 weibliche Nachkommen zufällig aus

den Behandlungsgruppen ausgewählt. Das einleitende bar-pressing Training im fixed ratio schedule erfolgte wie oben. Die Verstärkung wurde dann für 5o aufeinanderfolgende Tage (mit 3 Tagen Ausnahme) in einen signalled DRL 10-Sekunden schedule umgeändert, jede Sitzung dauerte 3o Minuten.
In der Anzahl der Belohnungen unterschieden sich die Alkohol-Tiere nicht von den Kontrollen.

LOCHRY, E.A. et al. 1980
Zu Beginn der Paarung 2oo bis 225 g schwere Long-Evans-Hauben-Ratten erhielten vom 5. bis 2o. Tag der Tragzeit eine flüssige Nahrung mit 35 % der Kalorien in Form von Äthanol ad lib.(24 Tiere). Zwei andere Gruppen mit je 22 Weibchen bekamen isokalorisches Futter mit 17,5 % oder 0 % der Kalorien in Form von Äthanol, und zwar stets so viel wie ein paargefüttertes Tier der 35 % Äthanol-Gruppe. Eine 4. Gruppe von 21 tragenden Weibchen erhielt während der Tragzeit lab chow und Wasser ad lib.. Die Nachkommen wurden nach der Geburt, wenn möglich, auf 5 männliche und 5 weibliche Tiere pro Wurf reduziert und mit 21 Tagen entwöhnt,und hatten dann Futter und Wasser ad lib..
Körpergrösse und -gewicht der Nachkommen der Alkohol-Mütter waren dosisabhängig geringer als bei den Kontrollen.
Mit 22 bis 25 Tagen wurde die passive avoidance von 3o männlichen und 3o weiblichen Nachkommen jeder der vier Gruppen in einer zweigeteilten Kammer mit guillotine door untersucht.
Tiere, die pränatal Alkohol bekommen hatten, brauchten mehr trials, das Kriterium zu erreichen als die Kontrollen. In der Latenzzeit ergaben sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungen.

In einem zweiten Versuch wurden je 2o Tiere beiderlei Geschlechts aller vier Gruppen mit 22 bis 25 Tagen auf ihre shock-escape im T-maze getestet.
Die Nachkommen der Alkohol-Mütter irrten während der 25 trials zur Erlernung der Flucht aus dem T-maze häufiger als die Kontrollen und hatten weniger fehlerfreie trials. Beim retention Testen 24 Stunden später irrten die Alkohol-Nachkommen ebenfalls häufiger als die Kontrollen und hatten weniger fehlerfreie trials.

OSBORNE, G.L. et al. 198o
165 100 bis 105 Tage alte Sprague-Dawley-Ratten wurden gepaart und erhielten vom 1o. bis 14.Tag der Tragzeit morgens und abends per Schlundsonde eine 32 %ige Alkohol-Lösung (entsprach 8 g Äthanol/kg KG/Tag) oder eine Sucrose-Lösung. Die Äthanol-Tiere und die Kontrollen wurden paargefüttert. Eine weitere Kontrollgruppe bekam lab chow und Wasser während der Tragzeit ad lib. und wurde nicht per Schlundsonde gefüttert.
Bei der Geburt wurden die Würfe auf 4 männliche und 4 weibliche Tiere reduziert, und zwar wurden kleinere Würfe mit Tieren grösserer Würfe derselben Behandlung aufgefüllt (!). Das Verhalten dieser "aufgefüllten" Tiere wurde jedoch nicht berücksichtigt. Die Jungen wurden entweder nicht fostered, fostered oder cross fostered und mit 28 Tagen entwöhnt. Danach wurde die Hälfte der Tiere bis zum 6o. Lebenstag einzeln gehalten, die andere Hälfte in Gruppen.
Mit 63 und 64 Tagen wurde bei je einem männlichen und einem weiblichen Tier aus den isolierten oder den in Gruppen gehaltenen Würfen die ambulation und das rearing im open-field bestimmt. Mit 65 Tagen begann

das active avoidance Training im Y-maze. Schliesslich gab es je 2o trials an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.
Die Nachkommen der mit Äthanol behandelten Mütter zeigten prä- und postnatal Wachstumsmangel und erhöhte postnatale Mortalität.
Die Äthanol-Nachkommen waren im open-field aktiver als die Tiere beider Kontrollen. Auch im Y-maze waren die Äthanol-Tiere aktiver und zeigten höhere avoidance responses und korrektere Unterscheidungen.
Das Kreuzsäugen, die Fütterung per Schlundsonde und die Haltungsbedingungen nach der Entwöhnung hatten keinen Einfluss auf das Verhalten der Nachkommen.

RILEY, E.P. et al. 1980
Long-Evans-Ratten bekamen als einzige Diät zwischen dem 6. und 2o.Tag der Tragzeit isokalorisches flüssiges Futter mit 0; 11,7; 23,3 oder 35 % der Kalorien in Form von Äthanol. Um die Kalorienaufnahme zu kontrollieren, wurde paargefüttert: Die Weibchen der höchsten Alkohol-Gruppe bekamen ihr Futter ad lib., die Futter der anderen Gruppen wurden entsprechend gepaart. Eine weitere Kontrollgruppe erhielt während der Tragzeit lab chow ad lib.. Die höchste Alkohol-Gruppe nahm durchschnittlich 12 bis 13 g Äthanol/kg KG/Tag zu sich. Nach der Geburt wurden die Würfe auf 1o Tiere reduziert und mit 21 Tagen entwöhnt. Am 18. Lebenstag wurde jeder Nachkomme in die helle Seite einer zweigeteilten Kammer gesetzt und musste dort 180 Sekunden bleiben, um das Kriterium zu erreichen. Lief das Tier in das andere Kompartment, bekam es einen leichten Schock.
Mit zunehmendem Äthanol-Gehalt des mütterlichen Futters nahm die Zahl der trials, die die Nachkommen brauchten, um das Kriterium zu erreichen, zu.
Auch bei einer Unterscheidungsfluchtreaktion, untersucht in einem T-maze, machten die Tiere, entsprechend dem steigenden Äthanol-Gehalt des mütterlichen Futters, mehr Fehler.

Um die spontane alternation zu untersuchen, wurden andere, gleichbehandelte Tiere mit 21 Tagen in einen T-maze gesetzt. Nachdem das Tier eine der Zielboxen betreten hatte, wurde es dort 60 Sekunden eingesperrt und hatte danach einen weiteren trial. Dies wurde so lange durchgeführt, bis die Zielbox, die der ursprünglichen gegenüberlag, gewählt wurde.
Die Zahl der trials vor der alternation stand in direktem Bezug zum Ausmass der pränatalen Alkoholzufuhr.

FREUND, G. 1970
42 8 Wochen alte weibliche C 57 BL/6J-Mäuse erhielten lab chow und Wasser ad lib.oder wurden paargefüttert mit flüssigen Diäten, die 35 % der Gesamtkalorien in Form von Äthanol oder Sucrose enthielten (entsprach 0,58 ml absolutem Alkohol/Tag). Nach drei Monaten der entsprechenden Diäten bekamen alle Tiere 10 bis 14 Tage lang lab chow,bevor das avoidance-Lernen in einer two-way shuttle-box bestimmt wurde. Nach 16 Tagen Training für aktive Vermeidung begann das Training für passive Vermeidung.Die Alkohol-Tiere lernten schlechter als beide Kontrollen, die sich im Lernen nicht unterschieden.

FREUND, G. et al. 1971
3 Monate alte weibliche C57BL/6J-Mäuse erhielten stets lab chow, oder 1,5; 3; 5 oder 7 Monate lang flüssige Diäten mit 35 % der Gesamtkalorien in Form von Äthanol oder Sucrose. Nach dem Absetzen der experimentellen Diäten gab es erst einmal 2 Wochen, 3 oder 4,5 Monate lang lab chow und Wasser ad lib.. Danach wurde 10 Tage lang in der shuttle-box getestet.
Tiere, die 1,5 Monate lang Äthanol bekommen hatten, erlernten die Schockvermeidung nicht schlechter als die Kontrollen. Nach 3; 5 oder 7 Monaten Äthanol-Diät war das Lernen in der shuttle-box verschlechtert.
Bis zu 4,5 Monaten nach Absetzen der Äthanol-Diät erfolgte kein Ausgleich des Lerndefizits.

MACKINTOSH, J.H. et al. 1977
Männliche Mäuse, die 10 Tage lang 5 % Äthylalkohol im Trinkwasser erhalten hatten, zeigten in einer neuen Umgebung erhöhte Exploration.

YANAI, J. et al. 1979
Inzuchtmäuse (C 57 BL/10 Bg (C 57) und DBA/1 Bg (DBA)) wurden bis zum 28.Lebenstag unter Standardbedingungen gehalten und dann nach Geschlecht getrennt zu je 4 Tieren. Die "experimentellen" Tiere bekamen mouse chow ad lib. und als einzige Flüssigkeitszufuhr Wasser mit 10 Volumen-% Äthanol ad lib. (entsprach 13 bis 15 g/kg/Tag während des Heranwachsens und während der Tragzeit und 19 bis 28 g/kg/Tag während der Säugzeit). Die Kontrollen erhielten mouse chow und Leitungswasser ad lib.. Diese Behandlungen wurden bis zum 60. Lebenstag durchgeführt, wo dann die Paarung mit Tieren desselben Stammes und derselben Behandlung erfolgte. Die tragenden Weibchen bekamen dieselben Diäten und auch noch bis 14 Tage nach dem Werfen. Danach wurde die Alkohollösung durch Leitungswasser ersetzt. Die Nachkommen wurden innerhalb der ersten 24 Lebensstunden ausgetauscht und folgendermassen kreuzgesäugt:
HH Nachkommen der Kontrollen, gesäugt von anderen Kontrollmüttern
EH Nachkommen von Eltern, die 10 % Äthanol bekommen hatten, gesäugt von Kontrollen
HE Nachkommen von Kontrollen, von Tieren gesäugt, die 10 % Äthanol bekommen hatten
EE Nachkommen von Äthanol-Eltern, von anderen Äthanol-Müttern gesäugt.
Bei den 29 Tage alten Nachkommen (es waren insgesamt 523 C57- und 555 DBA-Nachkommen, jeweils etwa gleichviel männliche und weibliche Junge) wurde an 4 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils für eine Minute das Verhalten im open-field getestet.
Die DBA-Nachkommen, deren Eltern Äthanol bekommen hatten, unterschieden sich im open-field-Verhalten nicht von den Kontrollen.
An den Tagen 3 und 4 war bei den EH- und HE-Nachkommen des Stammes C 57 die Zeit, bis sie das erste Feld verliessen, länger als bei den Kontrollen; bei den EE-Tieren war die Latenz sogar noch länger. Die EE-Tiere zeigten am 4.Tag eine niedrigere ambulation als die Kontrollen. Die Defäkationsrate lag bei den mit Äthanol behandelten Tieren im allgemeinen höher als bei den Kontrollen.

III.2.6.2 Coffein

Nach ASKAR, A. (1976) führt Coffein zur vermehrten Synthese von NE und DA im Gehirn.

Bei den entwöhnten männlichen Nachkommen, deren Mütter während Trag- und Säugzeit zwischen 23 und 92 bzw. 37 und 138 mg/kg KG/Tag Coffein über das Trinkwasser aufnahmen, waren die DNA-, Protein-, Cholesterol-, AChE- und NE-Gehalte in Telencephalon, Cerebellum und Hirnstamm unverändert im Vergleich zu den Kontrollen (SOBOTKA, T.J. et al. 1979b).
Bei Ratten, deren Mütter Futter mit 0,1 % Coffein während Trag- und Säugzeit bekommen hatten, waren postnatal die Serotonin-, DA- und NE-Spiegel im Gehirn unverändert.
Ferner fand FERNSTROM, dass 0,1 % Coffein im Futter bei tragenden und säugenden Ratten keine Anomalien bezüglich der postnatalen Spiegel von Serotonin, DA und NE im Gehirn der Nachkommen verursacht (SECOND...1980).

Männliche Ratten, deren Mütter während der Trag- und Säugzeit zwischen 22 und 138 mg/kg KG/Tag Coffein über das Trinkwasser zugeführt bekommen hatten, zeigten erhöhte open-field-Aktivität. In der Photoaktometer-Aktivität und im avoidance- und operant conditioning-Lernen unterschieden sich die Coffein-Nachkommen nicht von den Kontrollen.
Erwachsene männliche Ratten zeigten nach zweimaliger oraler Gabe von 100 mg/kg KG Coffein erhöhte Aktivität im Zitterkäfig, die Laufrad-Aktivität war unverändert oder erniedrigt.

Erhielten Mäuse während der Trag- und Säugzeit und postnatal über das Trinkwasser zwischen 10 und 100 mg/kg KG/Tag Coffein, so waren lokomotorische Aktivität und Lernen der Nachkommen unverändert.

SOMMER, S. et al. 1961
130 bis 160 g schwere männliche Wistar-Ratten wurde alle 2 bis 3 Wochen zum Versuch herangezogen und nach 3 bis 4 Monaten durch neue ersetzt. Die Tiere bekamen - auch während der Tests - Standardfutter und Wasser ad lib.. Die lokomotorische Aktivität wurde im modifizierten Zitterkäfig nach ASCHOFF bestimmt, die Laufaktivität im Wahman Laufrad-Käfig. Es wurden gleichzeitig jeweils 3 Gruppen zu je 5 Ratten in den Zitterkäfigen und zu je 4 Ratten in den Laufrad-Käfigen untergebracht, von denen je eine Gruppe als Kontrolle diente. Nach dem Einsetzen blieben die Tiere zunächst 2 Tage zum Eingewöhnen ohne Behandlung (Vortest), am 3. und 4. Tag erhielten sie jeweils zwischen 7 und 8 Uhr loo mg/kg KG Coffein bzw. entsprechende Volumina Wasser mit der Schlundsonde verabreicht.
Coffein steigerte die motorische Aktivität im Zitterkäfig um das Zwei- bis Dreifache. Das Maximum lag in den ersten zwei Stunden nach der Applikation, die vermehrte Aktivität nahm dann allmählich ab.
Am ersten Behandlungstage beeinflusste Coffein die Laufrad-Aktivität nicht, nach der zweiten Behandlung verminderte Coffein die Aktivität im Vergleich zu den Kontrollen sogar um die Hälfte.

SOBOTKA, T.J. et al. 1979 b
42 Sprague-Dawley-Ratten bekamen ab dem 7. Tag der Tragzeit bis zur Entwöhnung der Nachkommen mit 22 Tagen Leitungswasser mit 0; 0,0125; 0,025 oder 0,05 % Coffein ad lib.. Die Coffein-Aufnahme der Muttertiere betrug somit ca. 0; 22; 45 oder 9o mg/kg KG/Tag während der Tragzeit bzw. 0; 37; 75 oder 138 mg/kg KG/Tag während des Säugens. Am ersten Lebenstag wurden die Würfe auf lo Tiere reduziert, wobei zuerst die weiblichen Nachkommen eliminiert wurden.
In den ersten 3 Wochen postnatal wurde alle 3 Tage bei einem zufällig ausgewählten männlichen und weiblichen Tier jeden Wurfes die open-field-Aktivität bestimmt. Die motorische Aktivität der Muttertiere wurde nach der Entwöhnung der Nachkommen am Tage 21 in einem Photoaktometer bestimmt. Nach der Entwöhnung wurden die männlichen Nachkommen zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Bei der einen Gruppe wurden zwischen dem 28. und dem 5o. Lebenstag die allgemeine motorische Aktivität in einem runden Photoaktometer, die passive avoidance in einer zweigeteilten Kammer und die conditioned avoidance response in einer shuttle-box bestimmt. Bei der anderen Gruppe männlicher Nachkommen wurde mit 35 Tagen die exploratorische Aktivität im open-field bestimmt, und zwischen dem 7o. und 16o. Tag das operant conditioning in einer Kammer mit zwei Hebeln bei verschiedenen Verstärkungen.
Vor der Entwöhnung hatte Coffein keinen Einfluss auf die exploratorische Aktivität im open-field.
Die motorische Aktivität der Muttertiere, die Coffein bekommen hatten, unterschied sich nicht von der der Kontrollen.
Die entwöhnten männlichen Nachkommen zeigten nach allen Coffein-Dosen im open-field höheres rearing; die Zahl der überquerten Felder war nach der niedrigsten und der mittleren Coffein-Dosis höher als bei den Kontrollen.
In der Aktivität im Photoaktometer, bei der passive avoidance task und bei der Erlernung und Auslöschung der conditioned avoidance response in der shuttle-box zeigten sich keine Coffein-Wirkungen.
Alle Tiere ereichten in der operant conditioning chamber die 25 Verstärkungen pro Sitzung, und in der Zahl der Sitzungen zur Erreichung

des Kriteriums unterschieden sich die verschiedenen Gruppen nicht. In der ersten Sitzung lernten die Tiere, die die niedrigste und die, die die höchste Coffein-Dosis bekommen hatten, schlechter; in der 4. Sitzung lernten die Tiere mit der mittleren Coffein-Dosis schlechter. Nach Erlernen der Basisdiskrimination gab es keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen.

CZOK, G. et al. 1969
160 männliche NMRI-Mäuse wurden mit Altromin gefüttert und bekamen Wasser ad lib.. Je 40 Tiere erhielten Wasser; Coffein-Lösung (2o mg Coffein/kg KG); Kaffee-Infus (20 mg Coffein/kg KG) oder Tee-Infus (2o mg Coffein/kg KG) per Schlundsonde. Die Spontanaktivität der Tiere wurde mit der von SCHULER (1963) angegebenen Apparatur gemessen.
In der ersten Stunde nach Coffein-Applikation kam es zu einer deutlichen Aktivitätszunahme im Vergleich zu den Kontrollen. Danach fiel die Aktivität zunehmend ab, so dass nach 4 Stunden kein Unterschied mehr zu den Kontrollen bestand.
Bei den Tieren, die Kaffee oder Tee erhalten hatten, entsprachen die Aktivitätswerte in der 1. und 2. Stunde denen, die nach Coffein-Gabe erhalten wurden. In der 3. und 4. Stunde fiel die Aktivität, verglichen mit der Coffein-Gruppe, erheblich langsamer ab.
Kaffee und Tee wirken offenbar stärker zentralstimulierend als eine Coffein-Lösung mit entsprechendem Coffein-Gehalt. Zwischen der Wirkung von Kaffee und Tee konnte dagegen kein Unterschied nachgewiesen werden.

DEWS, P.B. et al. 1979
Mäuse wurden zu Beginn der Tragzeit zufällig auf 5 Gruppen aufgeteilt und einzeln gehalten. Sie bekamen als einzige Flüssigkeit während der Tragzeit täglich Wasser ad lib., 0,3 ml/g KG Wasser oder eine Coffein-Lösung, so dass sie 10; 30 oder 100 mg/kg KG/Tag Coffein erhielten.
Am Tag der Geburt wurden die Würfe auf 6 Tiere reduziert, und die Zufuhr der entsprechenden Lösungen fortgeführt. Mit 21 Tagen wurden die Jungen von den Müttern getrennt, nach Geschlecht aufgeteilt, und sie erhielten die Lösungen als einzige Flüssigkeit noch bis zum 45.Lebenstag. Danach bekamen sie Wasser ad lib..
Ab dem 60. Lebenstag wurde die spontane lokomotorische Aktivität in einem Lichtschrankenkäfig, die motorische Aktivität in einem runden Käfig mit 3 Lichtschranken und 3 Photozellen, und die schedule-controlled responding bestimmt. Bei letzterem Test wurden nur ein männliches und ein weibliches Tier von jedem der drei Würfe in jeder der 3 Gruppen trainiert. Jede Maus wurde an 5 Tagen in der Woche, 5 bis 6 Wochen lang, untersucht.
Coffein hatte keinen Einfluss auf die spontane lokomotorische Aktivität, die motorische Aktivität im runden Käfig und die schedule-controlled responding.

IV Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden ca. 1900 Literaturstellen durchgesehen, die mit Hilfe von Index Medicus, DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information), Current Contents/Life Sciences und einer umfangreichen Korrespondenz mit entsprechenden Forschergruppen ausgewählt worden waren; hiervon erwiesen sich 1078 Arbeiten als relevant. Die Literatur wurde bis Ende 1980 systematisch erfasst, zusätzlich wurden einige als besonders wichtig erscheinende Beiträge aus dem Jahre 1981 berücksichtigt.

Für Bezeichnung, Definition, Häufigkeit, Anamnese, Befund, Diagnose, Differentialdiagnose, Ätiologie und Therapie des "Hyperkinetischen Syndroms" bei Kindern (HKS) ergab sich ein überaus uneinheitliches, komplexes Bild, das dringend der Standardisierung in allen Punkten bedarf:
Es existieren mindestens 135 verschiedene, synonym verwendete Bezeichnungen für HKS; eine offizielle Definition fehlt, was auch eine Umfrage in 11 Industrieländern der westlichen Welt bestätigte; Definitionsversuche listeten nur mehr oder weniger viele Krankheitszeichen auf, wobei insgesamt rund 500 (!) Symptome genannt wurden; dementsprechend wurde HKS in Extremfällen bei 0 oder bei 40%, am häufigsten bei rund 5% aller Kinder beobachtet.
Für Anamnese- und Befunderhebung fanden sich nur wenige Vorschläge, so fehlen z.B. standardisierte Untersuchungsbedingungen für kindliches Verhalten und kindliche Motilität; über die diagnostisch relevanten Kriterien herrscht Unklarheit. Die Ätiologie von HKS ist praktisch unbekannt, an einer multifaktoriellen Genese zweifelt jedoch niemand.
Die Regulation von Neurotransmittern im Zentralnervensystem (ZNS) scheint verändert, doch ist die Forschung hier über das Hypothesen-Stadium noch nicht heraus. Zeigen liess sich, dass die Gehalte an Präkursoren in der Nahrung die Neurotransmittersynthese im ZNS beeinflussen.

Die von FEINGOLD geäusserte Hypothese, nach der bestimmte Lebensmittelzusatzstoffe (insbesondere synthetische Farbstoffe und Aromen) HKS bei Kindern auslösen sollen, wurde in rund 30 Untersuchungen überprüft. Die 13 unter Doppelblindbedingungen durchgeführten Studien konnten solche Zusammenhänge nicht voll widerlegen. Der Prozentsatz der Kinder, die auf die Elimination der artificial food colors and flavors günstig reagieren, liegt sicher niedriger, als von Feingold beschrieben. Einige mit synthetischen Lebensmittelfarbstoffen (vor allem Erythrosin B) erhobene tierexperimentelle Daten deuten jedoch über ihre Beeinflussung von Neurotransmittern auf die Möglichkeit einer Verhaltensmodifizierung hin.

Die Hypothese von HAFER, nach der Phosphate in Lebensmitteln HKS auslösen sollen, scheint äusserst unwahrscheinlich; zur Überprüfung liegen hierzu gegenwärtig zwei Pilotstudien vor. Ob in Einzelfällen trotzdem eine Beteiligung von Phosphat bei der Auslösung von HKS mit eine Rolle spielt, kann definitiv nur dann beantwortet werden, wenn Ergebnisse aus Untersuchungen vorliegen, die mindestens die 1976 von der Interagency Collaborative Group on Hyperkinesis (ICGH) erhobenen Minimalanforderungen an Diätstudien erfüllen.

HKS wird, wie die Literaturübersicht zeigte, mit 71 verschiedenen Pharmaka therapiert. Eine Umfrage ergab, dass von den in der Bundesrepublik Deutschland eingesetzten Medikamenten nur für vier Substanzen, nämlich Haloperidol, Methylphenidat, Pemolin und Deanol, die Wirksamkeit bei HKS unter Doppelblindbedingungen erwiesen ist. Diese Pharmaka beeinflussen den Dopamin- bzw. Acetylcholin-Stoffwechsel im ZNS.

Das Verhalten von Versuchstieren kann im Haltungskäfig beobachtet werden, oder in speziellen Anordnungen wie open-field (offenes Feld), hole-board (Lochplatte) oder Berlyne-Box. Mit Zitter- und Kippkäfig, Laufrad, Lichtschrankensystemen, Field Detectors (Feld-Detektoren) und anderen Apparaten

lassen sich Lokomotorik und Exploration messen. Lernverhalten kann mit maze (Irrgarten), shuttle-box (Sprungkammer) und Skinner Box erfasst werden.

Doch sind die einzelnen Methoden z.T. nicht objektivierbar, nicht standardisiert, erfassen diskrete Veränderungen nicht und trennen nicht zwischen verschiedenen Verhaltensweisen, wie z.B. Exploration und Lokomotorik. Dieselben Parameter, mit verschiedenen Methoden bestimmt, korrelieren nicht miteinander. "Normbereiche" für häufig verwendete Laboratoriumstiere, wie z.B. von Ratten verschiedener Stämme und verschiedenen Alters unter standardisierten Bedingungen sind in der Literatur nicht angegeben. Mitteilungen über geeignete statistische Auswertemethoden für die anfallenden Parameter fehlen ebenfalls.
Erste Studien zur Erfassung von Verhaltensparametern in Langzeitversuchen sind auf Initiative der Food and Drug Administration in den Vereinigten Staaten angelaufen.

Nahrungsbedingte Veränderungen von Lokomotorik, Exploration und/oder Lernverhalten liessen sich bei Nagern hervorrufen durch:

Modifizierte Protein- und Fett-Zufuhr (verschiedene Protein-, Aminosäure- und Fettgehalte des Futters),

Vitamine, Minerale und Spurenelemente (hohe Vitamin A-und E-Gaben; Thiamin-, Riboflavin-, Pyridoxin- und Folsäure-Mangel; Folsäure-reiches Futter; Ascorbinsäurefreies Futter; Mg-, Zn- und Fe-Mangel),

Intentional Food Additives (Tartrazin, Erythrosin B, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Carrageen, Natrium- oder Kalium-Glutamat (MSG, MKG), Cyclamat, Aspartam, Nitrit),

Rückstände wie S c h w e r m e t a l l e (Pb, Hg, Cd), oder P e s t i z i d e (DDT, Aldrin, Dieldrin, Lindan, Toxaphen, Toxicant A, Toxicant B, Chlordan, Mirex, Chlordecon, Polyhalogenierte Biphenyle, Parathion, Diazinon, Disulfoton, Vamidothion, Carbaryl, Aprocarb, Methomyl,

Banol, Maneb, Chlordimeform, 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (2,4,5-T) .)

und Genussmittel (Äthanol, Coffein).

Dosis, Applikationszeitpunkt und -dauer, Testzeitpunkt, angewandte Methode und Reihenfolge bei Anwendung mehrerer Methoden beeinflussen die jeweiligen Ergebnisse sehr stark und könnten erkären, dass die Befunde häufig sehr widersprüchlich sind.

Erst wenn die verwendeten Testmethoden so weit standardisiert sind, dass reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden, ist die Übertragbarkeit solcher Daten aus Tierversuchen auf den Menschen zu diskutieren.

V Literaturverzeichnis

AAP Council on Child Health: Medication for the hyperactive children
Am.Acad.Pediatr. 55 560-62 (1975)

AARSKOG,D.; F.Ø.FEVANG; H.KLØVE; K.F.STØA and T.THORSEN: The effect of the stimulant drugs, dextroamphetamine and methylphenidate, on secration of growth hormone in hyperactive Children
J.Pediatr. 90 136-39 (1977)

ABEL,E.L.: Effects of ethanol on pregnant rats and their offspring
Psychopharmacology 57 5-11 (1978)

ABEL,E.L.: Prenatal effects of alcohol on adult learning in rats
Pharmacol. Biochem. Behav. 10 239-43 (1979)

ABEL,J. und F.K.OHNESORGE: Toxikologie der Spurenelemente pp 185-193
in: GLADTKE,E.; G.HEIMANN und J.ECKERT (eds): Spurenelemente - Analytik, Umsatz, Bedarf, Mangel u. Toxikologie -
Symposium in Bad Kissingen 1977
Thieme Verlag,Stuttgart (1979)

ABRAMS,B.; B.CAAN; L.J.CITRON; S.MARGEN; J.McKIBBEN; D.OGAR; S.SCHULTZ; B.WEISS and J.H.WILLIAMS: A dietary challenge study of artificial food colors in children 1 - 7 years old with behavioral disturbances
Report on Phase II - FDA Contract 223-76-2040, 15.12. (1978)

ADDITIVE-free diet doesn't correct behavioral problems
Am.Fam.Physician 20 145-46 (1979)

ADLARD,B.P.F.; S.MOON and J.L.SMART: Discrimination learning in ascorbic acid-deficient guinea pigs
Nature 247 398 (1974)

ADLER,C.I.: The hyperactive child in the dental office
Bull. 11th District Dental Soc. 16 10 (1978)

AEBI,H.; E.BAUMGARTNER; H.P.FIEDLER und G.OHLOFF (eds): Kosmetika, Riechstoffe und Lebensmittelzusatzstoffe
G.Thieme Verlag,Stuttgart (1978)

ALDER,S. and G.ZBINDEN: Methods for the evaluation of physical, neuromuscular, and behavioral development of rats in early postnatal life pp.175-85
in: NEUBERT,D.; H.-J.MERKER and T.E.KWASIGROCH (eds): Methods in Prenatal Toxicology
G.Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

AL-HACHIM,G.M. and G.B.FINK: Effect of DDT or Parathion on open-field behavior of offspring from DDT- or Parathion-treated mothers
Psychol.Rep. 22 1193-96 (1968a)

AL-HACHIM,G.M. and G.B.FINK: Effect of DDT or parathion on condition avoidance response of offspring from DDT or parathion-treated mothers
Psychopharmacology 12 424-27 (1968b)

AL-HACHIM,G.M.: Effect of aldrin on the condition avoidance response and electroshoc seizure threshold of offspring from aldrin-treated mothers.
Psycopharmacology 21 370-73 (1971)

AL-HACHIM,G.M. and A.AL-BAKER: Effects of chlordane on conditioned avoidance response brain seizure threshold and open-field performance of prenatally-treated mice
Br.J.Pharmac. 49 311-15 (1973)

ALTMANN,G.u.U.WARNKE: Registrierung von Tierbewegungen mit Hilfe der Körperoberflächenladungen
Experientia 29 1044 (1973)

ALTROMIN Sonder-Diäten
Prospekt der ALTROMIN GmbH, Lage

AMAN,M.G. and J.S.WERRY: The effects of methylphenidate and haloperidol on the heart rate and blood pressure of hyperactive children with special reference to time of action
Psychopharmacology 43 163-68 (1975a)

AMAN,M.G. and J.S.WERRY:Methylphenidate in children: Effects upon cardiorespiratory function on exertion
Int. J. Ment. Health 4 119-31 (1975b)

ANGEL,A.: Two simple, relatively inexpensive, devices to measure the locomotor activity of anaesthetized or unanaesthetized animals
Br.J.Pharmac. 39 243P-44P (1970)

ANGERMEIER,W.F. und M.PETERS: Bedingte Reaktionen
Springer-Verlag,Berlin/Heidelberg (1973)

ANGERMEIER,W.F.: Kontrolle des Verhaltens - Das Lernen am Erfolg
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 2.Aufl.(1976)

ANGERMEIER,W.F. : Persönliche Mitteilung (1977)

ANSCHOTZ,F.: Placebo: Wirkung und Indikation
Diagnostik 10 3-6 (1977)

ARNOLD,L.E.;P.H.WENDER; K.McCLOSKEY and S.H.SNYDER: Levo-amphetamine and dextroamphetamine: comparative efficacy in the hyperkinetic syndrome
Arch.Gen.Psychiatry 27 816-22 (1972)

ARNOLD,L.E.; V.KIRILCUK; S.A.CORSON and E.O L.CORSON: Levo-amphetamine and dextroamphetamine: Differential effect on aggression and hyperkinesis in children and dogs
Am.J.Psyciatry 130 165-70 (1973)

ARNOLD,L.E. and P.H.WENDER: Levoamphetamine's changing place in the treatment of children with behavior disorders
pp. 179-91
in: CONNERS,C.K. (ed): Clinical use of stimulant drugs in children
Excerpta Medica, Amsterdam (1974)

ARNOLD,L.E.; R.D.HUESTIS; D.J.SMELTZER; J.SCHEIB; D.WEMMER and G.COLNER: Levoamphetamine vs dextroamphetamine in minimal brain dysfunction
Arch.Gen.Psychiatry 33 292-301 (1976)

ARNOLD,L.E.; J.CHRISTOPHER; R.D.HUESTIS and D.J.SMELTZER: Methylphenidate vs dextroamphetamine vs caffeine in minimal brain dysfunktion
Arch.Gen.Psychiatry 35 463-73 (1978)

ARTIFICIAL additives and hyperactivity
Compr.Ther. 5 7 (1979)

ASCHOFF,J.: Spontane lokomotorische Aktivität pp. 1-74
in: HELMCKE,J.-G.; H.v.LENGERKEN und D.STARCK (Hrsg.): Handbuch der Zoologie Bd. 8 (30)
Walter de Gruyter & Co., Berlin (1962)

ASKAR,A.: Amine in Früchten, Gemüse und deren Produkten
Chem.Mikrobiol.Technol.Lebensm. 2 65-70 (1973)

ASKAR,A.: Amine und Nitrosamine Vorkommen, Bedeutung, Stoffwechsel und Bestimmung
Fortschritte in der Lebensmittelwissenschaft Nr. 4
Technische Universität Berlin Institut für Lebensmitteltechnologie - Frucht-und Gemüsetechnologie - Berlin (1976)

ASKAR,A.: Migräne und Ernährung
Akt.Ernährung. 6 213-17 (1977)

ASKAR,A.: Serotonin und Tryptamin - Herkunft, Stoffwechsel und Funktion im menschlichen Organismus
Akt.Ernährung. 4 125-31 (1978)

ATTWOOD,E.J.: Hyperactivity association of South Australia
Med.J.Aust. 2 (1) 34 (1979)

AUGUSTINE,G.J. and H.LEVITAN: Neurotransmitter release from a vertebrate neuromuscular synapse affected by a food dye
Science 207 1489-90 (1980)

AVERY,D.D.; H.A.CROSS and T.SCHROEDER: The effects of tetraethyl lead on behavior in the rat
Pharmacol.Biochem.Behav. 2 473-79 (1974)

AXELROD,S. and S.L.BAILEY: Drug treatment for hyperactivity: Controversies, alternatives, and guidelines
Except.Child. 45 544-50 (1979)

AZRIN,N.H. and W.C.HOLZ: Punishment pp 380-447
in: HONIG,W.K. (ed): Operant Behavior: Areas of Research and Application
Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey (1966)

BACHELARD,H.S.: Biochemie des Gehirns
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1975)

BACHEVALIER,J. and M.I.BOTEZ: Learning in rats after large doses of folid acid
Nutr.Rep.Int. 17 457-62 (1978)

BACHMANN,P.: Das hyperkinetische Syndrom im Kindesalter
Hans Huber, Bern (1976)

BACKMAN,J. and P.FIRESTONE: A review of psychopharmacological and behavioral approaches to the treatment of hyperactive children
Am.J.Orthopsychiatry 49 500-04 (1979)

BÄTTIG,K.: The effect of nicotine on the swimming speed of pre-trained rats through a water alley
Psychopharmacology 15 19-27 (1969)

BÄTTIG,K.: The effect of pre- and post-trial application of nicotine on the 12 problems of the Hebb-Williams-Test in the rat
Psychopharmacology 18 68-76 (1970)

BAIRD,A.; E.M.WIDDOWSON and J.J.COWLEY: Effects of calorie and protein deficiencies early in life on the subsequent learning ability of rats
Br.J.Nutr. 25 391-403 (1971)

BAKER,D.E.J.: Reproduction and breeding pp. 153-168
in: BAKER,H.J.; J.R.LINDSEY a. S.H.WEISBROTH (eds): The Laboratory Rat, Vol. I, Biology and Diseases
Academic Press, Inc., New York (1979)

BALDWIN,D.G.: Food allergy and hyperactivity, MBD and learning disabilities
Ann.Allergy 43 328 (1978)

BALLARD,J.E.; R.A.BOILEAU; E.K.SLEATOR; B.H.MASSEY and R.L. SPRAGUE: Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate
JAMA 236 2870-74 (1976)

BALOH,R.; R.STURM; B.GREEN and G.GLESER: Neuropsychological effects of chronic asymptomatic increased lead absorption
Arch.Neurol. 32 326-30 (1975)

BARCAI,A. and RABKIN,L.Y.: A precursor of delinquency: The hyperkinetic disorder of childhood
Psychiatr.Q. 48 387-99 (1974)

BARCHAS,J.D.; H.AKIL; G.R.ELLIOTT; R.B.HOLMAN and S.J.WATSON: Behavioral neurochemistry: neuroregulators and behavioral states
Science 200 964-73 (1978)

BARKER,D.: Hyperkinesia and its treatment
Aust.Nurses J. 7(8) 25 (1978)

BARKLEY,R.A.: The prediction of differential responsiveness of hyperkinetic children to methylphenidate
Diss.Abstr.Int. B 38 No.6 2842 (1977a)

BARKLEY,R.A.: Hyperkinesis, autonomic nervous system activity and stimulant drug effects
J.Child.Psychol.Psychiatry 18 347-57 (1977b)

BARKLEY,R.A.: The effect of methylphenidate on various types of activity level and attention in hyperkinetic children
J.Abnorm.Child Psychol. 5 351-69 (1977c)

BARKLEY,R.A.: A review of stimulant drug research with hyperactive children
J.Child Psychol.Psychiatry 18 137-65 (1977d)

BARKLEY,R.A. and C.E.CUNNINGHAM: Do stimulant drugs improve the academic performance of hyperkinetic children?
Clin.Pediatr. 17 85-92 (1978)

BARKLEY,R.A. and C.E.CUNNINGHAM: Stimulant drugs and activity level in hyperactive children
Am.J.Orthopsychiatry 49 491-99 (1979)

BARLOW,S.M. and F.M.SULLIVAN: Behavioral Teratology
pp. 103-20
in: BERRY,C.L. and D.E.POSWILLO (eds): Teratology - Trends and Applications
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg (1975)

BARNES,R.H.; S.R.CUNNOLD; R.R.ZIMMERMANN; H.SIMMONS; R.B. MAC LEOD and L.KROOK: Influence of nutritional deprivations in early life on learning behavior of rats as measured by performance in a water maze
J.Nutr. 89 399-410 (1966)

BARNETT,S.A.; J.L.SMART and E.M.WIDDOWSON: Early nutrition and the activity and feeding of rats in an artificial environment
Dev.Psychobiol. 4 1-15 (1971)

BARNETT,S.A.: The Rat - A Study in Behavior
The University of Chicago Press, Chicago (1975)

BARR, M.: Feingold diet
Med.J.Aust. 1 (6) 243 (1979)

BARRETT,J.E.: Behavioral pharmacology : recent developments and new trends
Trends in Pharmacological Sciences 1 215-18 (1980)

BARTER,M.a.H.KAMMER: Methylphenidate and growth retardation
JAMA 239 1742-43 (1978)

BAX,M.: The active and the over-active school child
Dev.Med.Child Neurol. 14 83-86 (1972)

BAX,M.: Who is hyperactive?
Dev.Med.Child Neurol. 20 277-278 (1978)

BAXLEY,G.B. and J.M.LEBLANC: The hyperactive child: Characteristics, treatment, and evaluation of research design
pp. 1-34
in: REESE,H.W.(ed.): Advances in Child Development and Behavior, Vol. 11
Academic Press, New York (1976)

BEALL,J.G.: Food additives and hyperactivity in children
Congressional Record - Senate 35401-07 30.Oct.1973)

BEAUCHAMP,J.; P.J.DONOVICK and R.G.BUUIGHT: An automated system for long term and continuous computer compatible recording of feeding, drinking, and general activity behaviors of rodents
Physiol.Behav. 8 765-68 (1972)

BECKER-CARUS,C.: Einfluß von Magnesium-Orotat und Orotsäure auf den Lernprozess bei der Ratte
Arzneim.-Forsch. 22 2067-69 (1972)

BEHROOZI,K.; R.GUTTMAN; N.GRUENER and H.I.SHUVAL: Changes in the motor activity of mice fed with a sodium nitrate solution
Scientific Meetings in Israel and Abroad 8 1007 (1972)

BERGER,E.(Hrsg.): Minimale cerebrale Dysfunktion bei Kindern Kritischer Lieraturüberblick
Verlag Hans Huber, Bern/Stuttgart/Wien (1977)

BERGLUND,F.: Food additives pp.33-46
in: LEONARD,B.J.(ed.):Toxicological Aspects of Food Safety
Arch.Toxicol., Suppl. 1
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg (1978)

BERICHTE des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses 8.Folge
Kommission der Europäischen Gemeinschaften/Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaft, Luxemburg (1979)

BERNHARDT,K.S.: Phosphorus and iron deficiencies and learning in the rat
J.Comp.Psychol. 22 273-76 (1936)

BHAGAVAN,H.N.; M.COLEMAN and D.B.COURSIN: Distribution of pyridoxal-5-phosphate in human blood between the cells and the plasma: Effect of oral administration of pyridoxine on the ratio in Down's and hyperactive patients
Biochem.Med. 14 201-08 (1975a)

BHAGAVAN,H.N.; M.COLEMAN and D.B.COURSIN: The effect of pyridoxine hydrochloride on blood serotonin and pyridoxal phosphate contents in hyperactive children
Pediatrics 55 437-441 (1975b)

BIDDER,R.T.; O.P.GRAY and R.NEWCOMBE: Behavioral treatment of hyperactive children
Arch.Dis.Child. 53 574-79 (1978)

BIERMAN,C.W.: Food additives and hyperkinesis: Are there nuts among the berries?
Pediatrics 61 932-34 (1978)

BIGNAMI,G.: Behavioral Pharmacology and Toxicology
Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. 16 329-66 (1976)

BILLINGSLEY,F.: Feingold diet
Med.J.Aust. 2(13) 508 (1976)

BINDRA,D. and J.BLOND: A time-sample method for measuring general activity and its components
Can.J.Psychol. 12 74-76 (1958)

BINDRA,D.: Components of general activity and the analysis of Behavior
Psychol.Rev. 68 205-15 (1961)

BISCHOF,H.-J.: Die operante Konditionierung von Ratten
pp.157-59
in: STOKES,A.W. u.K.IMMELMANN: Praktikum der Verhaltensforschung
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York
2.Aufl. (1978)

BLAU,S.: A guide to the use of psychotropic medication in children and adolescents
J.Clin.Psychiatry 39 766-772 (1978)

BOLDEN,B. and A.SHANNON: The nurse practitioner and the child on the Feingold diet
Am.J.Nurs. 75 801 (1975)

BOLLES,R.C. and R.D.OGILVIE: Effects of adiurnal lighting and feeding on the rat's diurnal activity cycle
J.Comp.Physiol.Psychol. 62 141-43 (1966)

BOND,N.W. and E.L.DIGIUSTO: Changes in open-field behavior following short-term alcohol ingestion by rats
Psychol.Rep. 37 575-78 (1975)

BOND,N.W. a.E.L.DIGIUSTO: Effects of prenatal alcohol consumption on open-field behaviour and alcohol preference in rats
Psychopharmacology 46 163-65 (1976)

BOND,N.W. and E.L.DIGIUSTO: Prenatal alcohol consumption and open-field behaviour in rats: effects of age at time of testing
Psychopharmacology 52 311-12 (1977)

BOND,N.W. and E.L.DIGIUSTO: Avoidance conditioning and Hebb-Williams Maze Performance in rats treated prenatally with alcohol
Psychopharmacology 58 69-71 (1978)

BORGMAN,R.F.; R.G.BURSEY and B.C.CAFFREY: Influence of maternal dietary fat upon rat pups
Am.J.Vet.Res. 36 799-805 (1975)

BORNHAUSEN,M and H.MOSCH: Behavioral changes in rats after prenatal low-level administration of methyl mercury chloride
Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. Supplement II to Vol. 297 R 17 (1977)

BORNHAUSEN,M.; H.R.MOSCH and R.MATTHES: Behavioral changes in rats after prenatal administration of methylmercury chloride: determination of the lowest effective dose
Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol., Suppl.to Vol.307, R 21 (1979)

BORNHAUSEN,M.;H.R.MOSCH and H.GREIM: Operant behavior performance changes in rats after prenatal methylmercury exposure
Toxicol.Appl.Pharmacol. 56 305-10 (1980)

BOSCO,J.J. and S.S.ROBIN: Hyperkinesis: Prevalence and treatment pp. 173-87
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

BOUSFIELD,W.A. and F.A.MOTE: The construction of a tilting activity cage
J.Exp.Psychol. 32 450-51 (1943)

BOWDLER,N.C.; D.S.BEASLEY; E.C.FRITZE; A,M.GOULETTE; J.D. HATTON; J.HESSION; D.L.OSTMAN; D.J.RUGG and C.J.SCHMITT-DIEL: Behavioral effects of aluminium ingestion on animal and human subjects
Pharmacol.Biochem.Behav. 10 505-512 (1979)

BOWERS,A.J.: Can we effectively assess hyperactivity in schools?
Child Care Health Dev. 4 411-20 (1978)

BOWMAN,W.C. and M.J.RAND: Textbook of Pharmacology 2.Aufl.
Blackwell Scientific Publication, Oxford /London/ Edinburgh/Melbourne (1980)

BOYKIN,L.: Nutrition and Hyperkinesis: Is there an association?
JPN and Mental Health Services 16 45-46 (1978)

BRACY,O.L.; R.S.DOYLE; M.KENNEDY; S.M.McNALLY; J.D.WEED and B.M.THORNE: Effects of methomyl and ethanol on behavior in the Sprague-Dawley rat
Pharmacol.Biochem.Beh. 10 21-25 (1979)

BRADY,K.; Y.HERRERA and H.ZENICK: Influence of parental lead exposure on subsequent learning ability of offspring
Pharmacol.Biochem.Behav. 3 561-65 (1975)

BRAMANTE,P.O.: Apparatus for automatically recording oxygen consumption, respratory movements and activity of small animals
J.Appl.Physiol. 14 1063-65 (1959)

BRAMANTE,P.O.: Quantitation of oxygen consumption and spontaneous muscular activity of the rat
J.Appl.Physiol. 16 982-90 (1961)

BRAMANTE,P.O.: Energy metabolism of the albino rat at minimal levels of spontaneous muscular activity
J.Appl.Physiol. 24 11-16 (1968)

BRANCHEY,L. and A.J.FRIEDHOFF: Biochemical and behavioral changes in the rats exposed to ethanol in utero
Ann.N.Y.Acad.Sci. 273 328-30 (1976)

BRASE,D.A. and H.H.LOH: Possible role of 5-hydroxytryptamine in minimal brain dysfunction
Life Sci. 16 1005-16 (1975)

BRATTEBY,L.-E. a. L.ANDERSSON: Continuous monitoring of motor activity in the newborn pp. 143-49
5th Eur.Congr.Perinatal Med. Uppsala, Sweden, 9.-12.June (1976)

BREAKY,J.: Feingold diet
Med.J.Aust. 2(13) 508-10 (1976)

BREAKY,J.: Dietary management of hyperkinesis and behavioral problems
Aust.Fam.Physician 7 720-24 (1978)

BREEN,R.A. and J.L.McGAUGH: Facilitation of maze learning with posttrial injections of picrotoxin
J.Comp.Physiol.Psychol. 54 498-501 (1961)

BRENEMAN,J.C.: Basics of Food Allergy
Charles C.Thomas Publ., Springfield, Illinois,USA (1978)

BRENNER,A.: A study of the efficicacy of the Feingold diet on hyperkinetic children
Clin.Pediatr. 16 652-56 (1977)

BRENNER,A.: Trace mineral levels in hyperactive children responding to the Feingold diet
J.Pediatr. 94 944-45 (1979)

BRIMBLECOMBE,R.W.: Behavioral studies pp.149-74
in: BOYLAND,E. and R.GOULDING (eds.): Modern Trends in Toxicology, Vol. 1
Butterworth, London (1968)

BRIMBLECOMBE,R.W.: The use of animal tests to predict behavioral effects of chemicals on man pp. 6-17
in: PORTER,R. and J.BIRCH (eds.): Chemical Influences on Behavior
Churchill, London (1970)

BRIMBLECOMBE,R.W.: Behavioral toxicology in the evaluation of food safety
Clin.Toxicol. 9 731-43 (1976)

BRIMBLECOMBE,R.W.: The use of behavioral and neuropharmacological methods in toxicology
J.Pharmacol.Methods 2 91-96 (1979a)

BRIMBLECOMBE,R.W.: Behavioral tests in acute and chronic toxicity studies
Pharmac.Ther. 5 413-15 (1979b)

BRONSTEIN,P.M.: Repeated trials with the albino rat in the open field as a function of age and deprivation
J.Comp.Physiol.Psychol. 81 84-93 (1972)

BROOKS,G.T.: Chlorinated Insecticides, Vol. II : Biological and Environmental Aspects
CRC Press, Inc.,Cleveland, Ohio, USA 3.Aufl.(1976)

BROWN,D.R.: Neonatal lead exposure in the rat: Decreased Learning as a function of age and blood lead concentrations
Toxicol.Appl.Pharmacol. 32 628-37 (1975)

BROWN,G.L.; R.D.HUNT; M.H.EBERT; W.E.BUNNEY and I.J.KOPIN: Plasma levels of d-Amphetamine in hyperactive children
Psychopharmacology 62 133-40 (1979)

BROWN,G.W.: Food additives and hyperactivity
J.Learn.Disabil. 7 652-53 (1974)

BROWN,R.H.J. and D.M.UNWIN: An activity recording system using infrared detection
J.Ins.Physiol. 7 203-09 (1961)

BROWN,R.V.; H.ZENICK; V.COX and M.S.FAHIM: The effects of methylmercurychloride on maze learning in mice
Fed.Proc. 31 (1,2) 552 Abs. (1972)

BRUIN, A.de : Biochemical Toxicology of Environmental Agents pp. 1033-1077
Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam (1976)

BRUNNER,R.; C.VORHEES and R.BUCHER: Psychotoxicity of selected food additives and related compounds: Report on butylated hydroxytoluene (BHT)
FDA Contract 223-75 2030 (1977)

BRUNNER,R.L.; C.V.VORHEES; L.KINNEY and R.E.BUTCHER: Aspartame: Assessment of a new artificial sweetener
Neurobehav.Toxicol. 1 79-86 (1979)

BRUNNER,R.L.; C.V.VORHEES and R.E.BUTCHER: Food colors and behavior pp.578-579
Science 212 1.May (1981)

BRYCE-SMITH,D. and H.A.WALDRON: Hyperactivity in children
Br.Med.J. 4 521 (1975)

BRYSON,G. and F.BISCHOFF: A scatter-jump syndrome with gnawing and fighting induced by l-dopa in mice
Res.Commun.Chem.Pathol.Pharmacol. 2 469-76 (1971)

BUCK,D.R.; A.W.MAHONEY and D.G.HENDRICKS: Effect of magnesium deficiency on nonspecific excitability level (NEL) and audiogenic seizure susceptibility
Pharmacol.Biochem.Behav. 5 529-34 (1976)

BUCKLEY,R.E.: A neurophysiologic proposal for the amphetamine response in hyperkinetic children
Psychosomatics 13 93-99 (1972)

BUELKE-SAM,J. and C.A.KIMMEL: Development and standardization of screening methods for behavioral teratology
Teratology 20 17-30 (1979)

BURKI,H.R.: Metabolismus von Dopamin und Nordrenalin im Hirn der Ratte nach akuter und chronischer Verabreichung von Haloperidol, Loxapin und Clozapin
Arzneim.-Forsch. 24 983-84 (1974)

BUREŠ,J.; O.BUREŠOVÁ and J.HUSTON: Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior
Elsevier Scientific Publishing Company / North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam (1976)

BURNS,A.: Another approach to learning disabilities: The role of food colorings and flavors in producing hyperkinesis with learning disabilities in children
Journal NYSSNTA 7 (3) 29-30 (1976)

BURT,G.S.: Use of behavioral techniques in the assessment of environmental contaminants pp. 241-63
in: WEISS,B. and V.G.LATIES (eds.): Behavioral Toxicology
Plenum Press, New York (1975)

BUSH,M. and P.D.LEATHWOOD: Effect of different regimens of early malnutrition on behavioral development and adult avoidance learning in Swiss white mice
Br.J.Nutr. 33 373-85 (1975)

BUTCHER,R.E.; R.L.BRUNNER; T.ROTH and C.A.KIMMEL: A learning impairment associated with maternal hypervitaminosis A in rats
Life Sci. 11 141-45 (1972a)

BUTCHER,R.E.; C.H.VORHEES and C.A.KIMMEL: Learning impairment from maternal salicylate treatment in rats
Nature New Biology 236 211-212 (1972b)

BUTCHER,R.E.: Behavioral testing as a method for assessing risk
Environ.Health Perspect. 18 75-78 (1976)

BUTCHER,R.E.: Halothane - a behavioral teratogen?
Anesthesiology 49 308-09 (1978)

BUTCHER,R.E.; R.M.HOAR; G.A.NOLAN and C.V.VORHEES: Interlaboratory comparison of behavioral testing
J.Assoc.Off.Anal.Chem. 62 840-43 (1979a)

BUTCHER,R.E. and C.V.VORHEES: A preliminary test battery for the investigation of the behavioral teratology of selected psychotropic drugs
Neurobehav.Toxicol. 1 : Suppl. 1, 207-12 (1979b)

BUTTER,H.J. a.Y.D.LAPIERRE: The effect of methylphenidate on cardiovascular sensory differentiation on the hyperkinetic syndrome
Inter.J.Clin.Pharmacol.Biopharm. 11 309-14 (1975)

CADDEL,J.L. and R.E.OLSON: Effect of dietary protein and magnesium on selected ATP phosphotransferases and neuromuscular behavior in young rats
J.Nutr. 103 1385-99 (1973)

CAFFREY,B. and M.Y.PATTERSON: Effects of saturated and unsaturated fats on learning, emotionality and reaction to stress
Psychol.Rep. 29 79-86 (1971)

CAHILL,G.F.; T.T.AOKÁ and A.A.ROSSINI: Metabolism in obesity and anorexia nervosa pp. 1-70
in: WURTMAN,R.J. a. J.J.WURTMAN (eds.): Nutrition and the Brain, Vol.3
Raven Press, New York (1979)

CALDWELL,D.F. and J.A.CURCHILL: Learning impairment in rats administered a lipid free diet during pregnancy
Psychol.Rep. 19 99-102 (1966)

CALDWELL,D.F. and J.A.CHURCHILL: Learning ability in the progeny of rats administered a protein-deficient diet during the second half of gestation
Neurology 17 95-99 (1967)

CALDWELL,D.F.; D.OBERLAES; J.J.CLANCY and A.S.PRASAD: Behavioral impairment in adult rats following acute zinc deficiency
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 133 1417-21 (1970)

CALDWELL,D.F.; D.OBERLEAS and A.S.PRASAD: Reproductive performance of chronic mildly zinc deficient rats and the effects on behavior of their offspring
Nutr.Rep.Int. 7 309-19 (1973)

CANADIANS report colors impair performance in hyperactive children
Food Chemical News pp. 9-10 March 31 (1980)

CANTWELL,D.P.: Psychiatric illness in the families of hyperactive children
Arch.Gen.Psychiatry 27 414-17 (1972)

CANTWELL,D.P.(ed.): The Hyperactive Child : Diagnosis, Management, Current Research
Spectrum Publications, Inc., New York (1975a)

CANTWELL,D.P.: Genetics of hyperactivity
J.Child Psychol.Psychiatry 16 261-64 (1975b)

CANTWELL,D.P.: Genetic factors in the hyperkinetic syndrome
J.Am.Acad.Child Psychiatry 15 214-23 (1976)

CANTWELL,D.P. and G.A.CARLSON: Stimulants pp.171-207
in: WERRY,J.S.(ed.): Pediatric Psychopharmacology : The Use of Behavior Modifying Drugs in Children
Brunner/Mazel, Publ., New York (1978)

CANTWELL,D.P.: The 'hyperactive' child
Hosp.Prac. 14 65-73 (1979)

CANTWELL,R.J.: The long term neurological sequelae of anemia in infancy
Pediatr.Res. 8 342-68 (1974)

CAPALDI,E.J. and E.D.CAPALDI: Aversive learning situation: apparatus and procedures pp. 59-81
in: MYERS,R.D.(ed.): Methods in Behavioral Psychobiology, Vol.2
Academic Press, London 2.Aufl.(1974)

CAREY,W.B. a. S.C.McDEVITT: Minimal brain dysfunction and hyperkinesis
Am.J.Dis.Child. 134 926-29 (1980)

CARMAN,J.S. and L.S.TUCKER: Benztropine in childhood hyperkinesis
Lancet 2,2 1337-38 December 8,(1973)

CARTER,S. and A.P.GOLD: The static encephalopathies : The syndrome of minimal cerebral dysfunction pp. 879-82
in: BARNETT,H.L.: Pediatrics
Appleton-Century-Crofts, Meredith Corp.,New York (1972)

CASTERLINE,J.L.; R.E.BRODIE and T.J.SOBOTKA: Effect of banol and parathion on operant learning behavior of arts fed adequate and inadequate casein diets
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 6 297-303 (1971)

CAUL,W.A. and R.J.BARRETT: Shuttle-box versus Y-maze avoidance - Value of multiple responses measures in interpreting active-avoidance performance of rats
J.Comp.Physiol.Psychol. 84 572-78 (1973)

CAUL,W.F.; G.L.OSBORNE; K.FERNANDEZ and G.J.HENDERSON: Prenatal ethanol effects on development and adult open-field and avoidance performance in rats
Alcoholism: Clinical Experimental Research 2 216 (1978)

CAVANAUGH,J.J.A.: Growth and development during long-term methylphenidate therapy
Clin.Toxicol. 7 218 (1974)

CHAMBERS,P.L. and T.J.SALMONS: An electronic animal activity recorder
Experientia 22 127-28 (1966)

CHARLTON,M.H.: Minimal Brain Dysfunction and the hyperkinetic child
N.Y.State J.Med. 72 2058-60 (1972)

CHARTIER,J.P.: Sulpiride et syndromes hyperkinétiques
Rev.Neuropsychiatr.Infant 22 701-707 (1974)

CHESS,S.: Diagnosis and treatment of the hyperactive child
N.Y.State J.Med. 60 2379-85 (1960)

CHEVALLIER,F.; CL.LUTTON et G.CHAMPARNAUD: Cycles et profils d'active du rat blanc au cours du nycthemere definis par le debit de son CO2
Rev.Comp.Animal 8 127-45 (1974)

CHISOLM,J.J. and E.KAPLAN: Lead poisoning in childhood - comprehensive management and prevention
J.Pediatr. 73 942-50 (1968)

CHO,M.H.: Quantitation of spontaneous movements of animals given psychotropic drugs
J.Appl.Physiol. 16 390-91 (1961)

CHOW,B.F.; M.SIMONSON; H.M.HANSON and L.M.ROEDER: Behavioral measurements in nutritional studies
Cond.Reflex 6 36-40 (1971)

CHOW,C. and H.CORNISH: A comparative study of lead- and rubidium-induced hyperactivity in the rat
Toxicol.Appl.Pharmacol. 41 143 (1977)

CHRISTENSEN,D.E. and R.L.SPRAGUE: Reduction of hyperactive behavior by conditioning procedures alone and combined with methylphenidate (Ritalin)
Behav.Res.Ther. 11 331-34 (1973)

CHUTKOW,J.G.: The neurophysiologic function of magnesium: an update
3rd International Symposium on Magnesium Baden-Baden
Magnesium-Bull. 3(1a) 115-120 (1981)

CLARK,G.; A.G.KOESTER and D.W.PEARSON: Exploratory behavior in chronic disulfoton poisoning in mice
Psychopharmacology 20 169-71 (1971)

CLARK,R.:A rapidly acquired avoidance response in rats
Psychon.Sci. 6 11-12 (1966)

CLASSEN,H.-G.: Zur Toxikologie färbender Stoffe in Lebensmitteln
Sci.Pharm. 47 39-67 (1979)

CLEMENTS,S.D. and J.E.PETERS: Psychoeducational programming for children with minimal brain dysfunctions
Ann.N.Y.Acad.Sci. 205 46-51 (1973)

COBBIN,L.B.; P.T.LAWSON and R.McFADYEN: An apparatus for the study of the effects of central nervous stimulants on the spontaneous activity of small laboratory animals
Aust.J.Exp.Biol. 33 535-46 (1955)

CODD,J.A.: Hyperactive children : Problems, issues and approaches
N.Z.Med.J. 88 333-36 (1978)

COHEN,E.L. and R.J.WURTMAN: Nutrition and brain neurotransmitters pp. 103-32
in: WINICK,M.(ed.): Nutrition: Pre- and Postnatal Development
Plenum Press, New York (1979)

COHN,H.D.: Methylphenidate and minimal brain dysfunction
N.Engl.J.Med. p. 1150 Nov. 11. (1971)

COLE,S.O.: Hyperkinetic children: The use of stimulant drugs evaluated
Am.J.Orthopsychiatry 45 28-37 (1975)

COLEMAN,M.: Serotonin concentrations in whole blood of hyperactive children
J.Pediatr. 78 985-90 (1971)

COLEMAN,M.; A.GREENBERG; H.BHAGAVAN and G.STEINBERG: The role of whole blood serotonin levels in monitoring vitamin B_6 and drug therapy in hyperactive children
Agents Actions 5 496 (1975)

COLEMAN,M.; A.GREENBERG; H.BHAGAVAN; G.STEINBERG; J.TIPPELT and D.COURSIN: The role of whole blood serotonin levels in monitoring Vitamin B_6 and drug therapy in hyperactive children
Monogr.Neural Sci., Vol. 3 133-36 (1976)

COLEMAN,M.; G.STEINBERG; J.TIPPELT; H.N.BHAGAVAN; D.B.COURSIN; M.GROSS; C.LEWIS and L.DEVEAU: A preliminary study of the effect of pyridoxine administration in a subgroup of hyperkinetic children: A double-blind cross-over comparison with methylphenidate
Biol.Psychiatry 14 741-51 (1979)

COLLIER,G.H.; R.L.SQUIBB and F.JACKSON: Activity as a function of diet: II. Instrumental activity
Psychon.Sci. 3 175-76 (1965)

COLLIER,G. and R.L.SQUIBB: Diet and activity
J.Comp.Physiol.Psychol. 64 409-13 (1967)

COMMISSION of the European Communities: Report of a working group on adverse reactions to ingested additives
III/556 (1981)

CONNERS,C.K.: A teacher rating scale for use in drug studies with children
Am.J.Psychiatry 126 884-88 (1969)

CONNERS,C.K.; E.TAYLOR; G.MEO; M.A.KURTZ and M.FOURNIER: Magnesium pemoline and dextroamphetamine: A controlled study in children with minimal brain dysfunction
Psychopharmacology 26 321-36 (1972a)

CONNERS,C.K.: Symposium: Behavior modification by drugs. II. Psychological effects of stimulant drugs in children with minimal brain dysfunction
Pediatrics 49 702-08 (1972b)

CONNERS,C.K.: Rating scales for use in drug studies with children
Psychopharmacol.Bull. (Special Issue: Pharmacotherapy with children) 24-29 (1973a)

CONNERS,C.K.: Psychological assessement of children with minimal brain dysfunction
Ann.N.Y.Acad.Sci. 205 283-302 (1973b)

CONNERS,C.K.: Controlled trial of methylphenidate in preschool children mith minimal brain dysfunction
Int.J.Ment.Health 4 61-74 (1975a)

CONNERS,C.K.: A placebo-crossover study of caffeine treatment of hyperkinetic children
Int.J.Ment.Health 4 132-43 (1975b)

CONNERS,C.K.; C.H.GOYETTE; D.A.SOUTHWICK et al.: Food additives and hyperkinesis: Preliminary report of a double-blind crossover experiment
Psychopharmacol.Bull. 12 10-11 (1976a)

CONNERS,C.K.; C.H.GOYETTE; D.A.SOUTHWICK; J.M.LEES and P.A. ANDRULONIS: Food additives and hyperkinesis: A controlled double-blind experiment
Pediatrics 58 154-166 (1976b)

CONNERS,C.K. and C.H.GOYETTE: The effects of certified food dyes on behavior: A challenge test
NCDEU intercom. 7 18-19 (1977)

CONNERS,C.K.: The acute effects of caffeine on evokes response, vigilance, and activity level in hyperkinetic children
J.Abnorm.Child Psychol. 7 145-51 (1979a)

CONNERS,C.K. and K.C.WELLS: Method and theory for psychopharmacology with children pp. 141-157
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children Etiology, Measurement and Treatment Implications
University Park Press, Baltimore (1979b)

CONNERS,C.K.: Artificial colors in the diet and disruptive behavior. Current status of research
in: KNIGHTS,R. and D.BAKKER (eds.): Treatment of Hyperactive and Learning Disordered Children
University Park Press, Baltimore (1980a)

CONNERS,C.K.: Food Additives and Hyperactive Children
Plenum Press, New York (1980b)

CONRAD,P.: Identifying Hyperactive Behavior
Lexington Books, Massachusetts / Toronto/London (1976)

COOK,L. and E.WEIDLEY: Behavioral effects of some psychopharmacological agents
Ann.N.Y.Acad.Sci. 66 740-52 (1957)

COOK,P.S.and J.M.WOODHILL: The Feingold dietary treatment of the hyperkinetic syndrome
Med.J.Aust. 2(3) 85-90 (1976)

COOK,P.S. and J.M.WOODHILL: Food additives and hyperactivity
Med.J.Aust. 1 188-89 (1977)

COOPERMAN,E.M.: Hyperactivity and diet
Can.Med.Assoc.J. 119 113-14 (1978)

COPELAND,A.P. and C.S.WEISSBROD: Behavioral correlates of the hyperactivity factor of the Conners teacher questionnaire
J.Abnorm.Child Psychol. 6 339-343 (1978)

CORNISH,E. and N.MROSOVSKY: Activity during food deprivation and satiation of six species of rodent
Anim.Behav. 13 242-48 (1965)

CORSON,S.A.; E.O.CORSON; L.E.ARNOLD and W.Knopp: Animal models of violence and hyperkinesis : Interaction of Psychopharmacologic and psychosocial therapy in behavior modification pp. 111-39
in: SERBAN,G. and A.KLING (eds.): Animal Models in Human Psychobiology
Plenum Press, New York (1976)

CORY-SLECHTA,D.A. and T.THOMPSON: Behavioral toxicity of chronic post-weaning lead exposure in the rat
Toxicol.Appl.Pharmacol. 47 151-59 (1979)

CRABBE,J.C. and H.P.ALPERN: An appetitively motivated single-trial learning task for mice
Psychol.Rep. 32 1299-1302 (1973)

CRAIG,G.R. and D.M.OGILVIE: Alternation of T-maze performance in mice exposed to DDT during pregnancy and lactation
Environ.Physiol.Biochem. 4 189-99 (1974)

CROOK,W.G.: An alternate method of managing the hyperactive Child
Pediatrics 54 656 (1974)

CROOK,W.G.: Food allergy - the great masquerader
Pediatr.Clin.North Am. 22 227-38 (1975)

CROOK,W.G.: How you can tell if a food allergy is causing your child to be hyperactive, nervous, irritable, or bothered with headache, stomache, legache, bedwetting or stuffy nose (Elimination diet A)
Manuskript (1978a)

CROOK,W.G.: Clinical study on the Relationship of diet to hyperactivity, emotional, behavior and learning problems
Manuskript (1978b)

CROOK,W.G.: Adverse Ractions to food can cause hyperkinesis
Am.J.Dis.Child. 132 819-20 (1978c)

CROOK,W.G.: The hyperactive child - the dietary approach
Hosp.Pract. 14 18-23 (1979a)

CROOK,W.G.: More on diet/Hyperkinesis
Hosp.Pract. 14 16-17 (1979b)

CROOK,W.G.: More on Food Additives and Hyperkinesis
Am.J.Dis.Child. 133 1080-81 (1979c)

CROOK,W.G.: Can what a child eats make him dull, stupid or hyperactive?
Manuskript (1979d)

CROSBY,G.A. and T.E.FURIA: New sweeteners pp. 187-227
in: FURIA,T.E.(ed.): CRC Handbook of Food Additives, 2nd Edition, Vol. II
CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida (1980)

CRUNELLI,V. and S.BERNASCONI: A new cevice to measure different size movements: Studies on d-Amphetamin-induced locomotion and stereotypy
J.Pharmacol.Methods 2 43-50 (1979)

CULVER,B.W. and S.NORTON: Reversible hyperactivity in young rats after single exposure to carbon monoxide
Pharmac. 16 208 (1974)

CULVER,B. and S.NORTON: Juvenile hyperactivity in rats after acute exposure to carbon monoxide
Exp.Neurol. 50 80-98 (1976)

CZOK,G.; B.SCHMIDT und K.LANG: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen mit Kaffee und Tee
Z.Ernährungswiss. 9 103-08 (1969)

CZEKAJEWSKI,J.: Animal activity monitor
Medical Electronics pp. 74-75 April 1980 (1980)

DAKSHINAMURTI,K.: B Vitamins and nervous system function
pp. 249-318
in: WURTMAN,R.J. and J.J.WURTMAN (eds.):Nutrition and the Brain, Vol. 1
Raven Press, New York (1977)

DALBY,J.T.; M.KINSBOURNE; J.M.SWANSON and M.P.SOBOL: Hyperactive children's under use of learning time: correction by stimulant treatment
Child Dev. 48 1448-53 (1977)

DALBY,J.T.; G.J.KAPELUS; J.M.SWANSON; M.KINSBOURNE and W. ROBERTS: An examination of the double-blind design in drug research with hyperactive children
Prog.Neuropsychopharmacol., Vol. 2 pp.123-27 (1978)

DALLEY,M.B.; A.MAHONEY and C.CHENEY: Magnesium deficiency on discriminated avoidance in rats
Nutr.Rep.Int. 11 507-515 (1975)

DANTZER,R. et R.CAMGUILHEM: Altérations comportementales produites par l'exposition post-natale du rat au plomb
C.R.Soc.Biol. 173 592-99 (1979)

DAVENPORT,J.W.; W.W.HAGQUIST and G.R.RANKIN: The symmetrical maze: an automated closed-field test series for rats
Behav.Res.Meth.Instru. 2 112-19 (1970)

DAVID,O.J.; J.CLARK and K.VOELLER: Lead and hyperactivity
Lancet (2) 900-03 Oct.28 (1972)

DAVID,O.J.: Association between lower level lead concentrations and hyperactivity in children
Environ.Health Perspect. 17-25 (1974)

DAVID,O.J.: The food additive hypothesis, lead, and hyperactivity
Pediatrics 57 576 (1976a)

DAVID,O.J.; S.P.HOFFMAN and J.SVERD: The role of lead in hyperactivity
Psychopharmacol.Bull. 12 11-13 (1976b)

DAVID,O.J.; S.P.HOFFMAN; J.SVERD; J.CLARK and K.VOELLER: Lead and hyperactivity. Behavioral response to chelation: a pilot study
Am.J.Psychiatry 133 1155-58 (1976c)

DAVIDS,A.: An objective instrument for assessing hyperkinesis in children
J.Learn.Disabil. 4 499-501 (1971)

DAVIDSON,A.B.and E.WEIDLEY: Differential effects of neuroleptic and other psychotropic agents on acquisition of avoidance in rats
Life Sci. 18 1279-84 (1976)

DAVIS,S.D.: A continuous activity monitor for small caged animals
Physiol.Behav. 5 953-54 (1970)

DENCKLA,M.B. and R.G.RUDEL: Anomalies of motor development in hyperactive boys
Ann.Neurol. 3 231-33 (1978)

DENENBERG,V.H.: Early Experience and emotional development
Sci.Am. 208 138-46 (1963)

DENENBERG,V.H.: Open-field behavior in the rat: What does it mean?
Ann.N.Y.Acad.Sci. 159 852-59 (1969)

DENSON,R.; J.L.NANSON & M.A.McWATTERS: Hyperkinesis and maternal smoking
Can.Psychiatr.Assoc.J. 20 183-87 (1975)

DÉSI,I.; L.GÜNCZI; G.SIMON; I.FARKAS and Z.KNEFFEL: Neurotoxicologic studies of two carbamate pesticides in subacute animal experiments
Toxicol.Appl.Pharmacol. 27 465-76 (1974)

DÉSI,I. and T.BAKÁCS: Detection of early adverse effects of pesticides by neurotoxicological methods
Environmental Quality and Safety (Suppl.) 3 595-98 (1975)

DEWS,P.B. and W.H.MORSE: Behavioral Pharmacology
Ann.Rev.Pharmacol. 1 145-74 (1961)

DEWS,P.B.: Epistemology of screening for behavioral toxicity
Environ.Health Perspect. 26 37-42 (1978)

DEWS,P.B. and G.R.WENGER: Testing for behavioral effects of agents
Neurobehav.Toxicol. 1 : Suppl. 1 119-27 (1979)

DFG : Farbstoffe für Lebensmittel
Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978)

DICKERSON,J.W.T. & F.PEPLER: Diet and hyperactivity
J.Hum.Nutr. 34 167-74 (1980)

DICKINSON,L.C.; J.LEE; I.C.RINGDAHL; H.K.SCHEDEWIE; B.S. KILGORE and M.J.ELDERS: Impaired growth in hyperkinetic children receiving pemoline
J.Pediatr. 94 538-41 (1979)

DID COOKIES crumble Feingold diet?
Med.Wld.News 20 (16) August 6 (1979)

DOMER,F.R. and C.L.WOLF: The effect of pemoline and caffeine on the function of the blood-brain barrier in hyperactive mice
Fed.Proc. 37 619 (1978)

DOMINIC,J.A. and K.E.MOORE: Supersensitivity to central stimulant actions of adrenergic drugs following discontinuation of a chronic diet of d-Methyltyrosine
Psychopharmacology 15 96-101 (1969)

DOUGLAS,V.I.: Treatment and training approaches to hyperactivity: Establishing internal and external control
pp. 283-317
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children : The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

DREN,A.T. and R.S.JANICKI: Pemoline
in: GOLDBERG,M.E.(ed.): Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances
American Pharmaceutical Association Academy of Pharmaceutical Sciences,Washington (1977)

DRISCOLL,C.D.; J.S.CHEN and E.P.RILEY: Operant DRL performance in rats following prenatal alcohol exposure
Neurobehav.Toxicol. 2 207-11 (1980)

DRISCOLL,J.W. and S.E.STEGNER: Behavioral effects of chronic lead ingestion on laboratory rats
Pharmacol.Biochem.Behav. 4 411-17 (1976)

DRISCOLL,J.W. and S.E.STEGNER: Lead-produced changes in the relative rate of open-field activity of laboratory rats
Pharmacol.Biochem.Behav. 8 743-47 (1978)

DRISCOLL,P.: The electrocardiogram of Roman High- and Low-Avoidance Rats under pento arbital sodium anesthesia
Arzneim.-Forsch. 29 897-900 (1975)

DRISKELL,J.A.; L.A.STRICKLAND; C.H.POON and D.P.FOSHEE: The vitamin B6 requirement of the male rat as determined by behavioral patterns, brain pyridoxal phosphate and nucleic acid composition and erythrocyte alanine aminotransferase activity
J.Nutr. 103 670-80 (1973)

DRISKELL,J.A. and D.P.FOSHEE: Behavioral patterns and brain nucleic acid and pyridoxal phosphate contents of male rat progeny from vitamin B6 repleted dams
J.Nutr. 104 810-18 (1974)

DRISKELL,J.A. and S.F.LOKER: Behavioral patterns of female rats fed high levels of vitamin B6
Nutr.Rep.Int. 14 467-73 (1976)

DROESE,W.; L.REINKEN und H.STOLLEY: Phosphatzusätze zur Nahrung - Hyperkinetisches Syndrom: Eine unbewiesene Behauptung
Ernährungs-Umschau 25 393-94 (1978a)

DROESE,W.; L.REINKEN und H.STOLLEY: Phosphatzusätze in der Nahrung - hyperaktives Kind?
Pädiat.Prax. 20 519-20 (1978b)

DRUSE,M.J.: Effects of maternal ethanol consumption on neurotransmitters and lipids in offspring
Neurobehav.Toxicol.Teratol. 3 81-87 (1981)

DUBAS,T.C. and P.D.HRDINA: Behavioral and neurochemical consequences of neonatal exposure to lead in rats
J.Environ.Pathol.Toxicol. 2 473-84 (1978)

DUBEY,D.R.: Organic factors in hyperkinesis: A critical evaluation
Am.J.Orthopsychiatry 46 353-66 (1976)

DUBEY,D.R.a.K.F.KAUFMAN: Home management of hyperkinetic children
J.Pediatr. 93 141-46 (1978)

DUMBRELL,S.; J.M.WOODHILL; L.MACKIE and B.LEELARTHAEPIN: Is the Australian version of the Feingold diet safe?
Med.J.Aust. 2 548-70 (1978)

DUNN,R.H.: Food additives and hyperactivity
Med.J.Aust. 2(21) 806 (1976)

DÜTSCH,H.R. and K.BATTIG: Psychogenic differences (RHA - vs RLA rats) in avoidance learning field behavior, D.O.Hebb and K.Williams' intelligence test and maze exploration
Z.Exp.Angew.Psychol. 24 230-43 (1977)

DYCK,N.J.: Educational management of hyperactive children
pp. 115-59
in: FINE,M.J.: Principles and Techniques of Intervention with Hyperactive Children
Charles C.Thomas,Publ., Illinois,USA (1977)

DYKMAN,R.A.; P.T.ACKERMAN and D.M.OGLESBY: Selective and sustained attention in hyperactive, learning-disanled and normal boys
J.Nerv.Ment.Dis. 167 288-97 (1979)

EAYRS,J.T.: The activity of the female albino rat during lactation
J.Endocrinol. 7 349-56 (1951)

EAYRS,J.T.: Spontaneous activity in the rat
Br.J.Anim.Behav. 2 25-30 (1954)

EDGERTON,V.R.; S.L.BRYANT; C.A.GILLESPIE and G.W.GARDNER: Iron deficiency anemia and physical performance and activity of rats
J.Nutr. 102 381-400 (1972)

EDMONDSON,K.W.: Feingold diet
Med.J.Aust. 1 (2) 59 (1979)

EDWARDS,E.M.: The hyperactive young child with normal intelligence
Aust.Fam.Physician 5 1281-88 (1976)

EGG,D.; K.LOEWIT und R.MAUSER: Ober eine Modifikation des sog. "Zitterkäfigs" zur Registrierung der Motorik von Versuchstieren
Exp.Pathol. 6 91-93 (1972)

EICHLSEDER,W.: Studie zur Häufigkeit des hyperkinetischen Syndroms an Münchener Schulen
Suppl.Pädiat.Prax. 18 93-100 (1977a)

EICHLSEDER,W.: Behandlung hyperkinetischer Kinder mit DL-Amphetamin und Methylphenidat
Suppl.Pädiat.Prax. 18 101-14 (1977b)

EISENBERG,L.: Symposium: Behavior modification by drugs. III. The clinical use of stimulant drugs in children
Pediatrics 49 709-15 (1972)

EISENBERG,L.: Hyperkinesis revisited
Pediatrics 61 319-21 (1978)

EKSTRÖM,N.A. and F.SANDBERG: A method for quantitative determination of the inhibitory effect on the conditioned avoidance response of mice
Arzneim.-Forsch. 12 1208-09 (1962)

ELIAS,P.S.: Erythrosine
Eighteenth Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4 - 13 June 1974 WHO (1974)

ENGEL,J. and A.CARLSON: Catecholamines and behavior
pp.1-31
in: VALZELLI,L.(ed.): Current Developments in Psychopharmacology, Vol. 4
Spectrum Publications, Inc., New York (1977)

ERENBERG,G.: Drug therapy in minimal brain dysfunction: A commentary
J.Pediatr. 81 359-65 (1972)

ETO,M.: Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry
CRC Press,Inc.,Cleveland,Ohio, USA 3.Aufl.(1977)

EVANS,H.L. and B.WEISS: Behavioral Toxicology pp.449-87
in: BLACKMAN,D.E. a. D.J.SANGER: Contemporary Research in Behavioral Pharmacology
Plenum Press, New York (1978)

EVERETT,G.M.: Dopamine and the hyperactive child pp.681-82
in: COSTA,E. and G.L.GESSA (eds.): Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 16
Raven Press, New York (1977)

Falsche Ernährung - Grund für Verhaltensstörungen?
Ernährungs-Umschau 26 402 (1979)
≙ Ernährungsbedingte Verhaltensstörungen
Med.Welt Report 30 185-86 (1979)

FEDERICI,F.; A.QUATTRINI; P.BORRI; E.TURCHETTO and H.WEISS: Changes induced by different diets in discriminatory learning in the 'shuttle-box' by Wistar rats
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 45 508-512 (1969) zit.in Physiology of Nutr. 40 882 (1969)

FEINGOLD,B.F.: Recognition of food additives as a cause of symptoms of allergy
Ann.Allergy 26 309-13 (1968)

FEINGOLD,B.: Food additives and child development
Hosp.Pract. 8 October 11-21 (1973a)

FEINGOLD,B.F.: Adverse reactions to food additives with special reference to hyperkinesis and learning difficulty (H-LD)
Congressional Report 35403-35407 Oct.30 (1973b)

FEINGOLD,B.F.: Hyperkinesis and learning difficulties
in: New Dynamics of Preventive Medicine, Vol. 2
Symposia Specialists, Miami (1974)

FEINGOLD,B.F.: Why your Child is Hyperactive
Random House, New York (1975a)

FEINGOLD,B.F.: Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors
Am.J.Nurs. 75 797-803 (1975b)

FEINGOLD,B.F.: Behavioral disturbances, learning disabilities, and food additives
Chem.Techn. 5 264-67 (1975c)

FEINGOLD,B.F.: Food additives in clinical medicine
Int.J.Dermatol. 14 112-14 (1975d)

FEINGOLD,B.F.: Adverse reactions to food additives with special reference to hyperkinesis and learning difficulty (H-LD) pp. 215-34
in: STEELE,F.(ed.): The Man / Food Equation
Academic Press, London (1975e)

FEINGOLD,B.F.: Hyperkinesis and learning disabilities linked to the ingestion of artificial food colors and flavors
J.Learn.Disabil. 9 551-59 (1976)

FEINGOLD,B.F.: Behavioral disturbances linked to the ingestion of food additives
Del.Med.J. 49 89-94 (1977a)

FEINGOLD,B.F.: a critique of "Controversial medical treatments of learning disabilities"
Academic Therapy 13 173-83 (1977b)

FEINGOLD's regimen for hyperkinesis
Lancet II (8143) pp. 617-18 September 22 (1979)

FEINGOLD diet judged worth a try
nach Medical World News 20 25 24.Dec (1979)
Curr.Cont. 23 (6) 20 (1980)

FERGUSON,H.B. and B.A.PAPPAS: Evaluation of psychophysiological, neurochemical, and animal models of hyperactivity pp.61-62
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children Etiology, Measurement and Treatment Implications
University Park Press , Baltimore (1979)

FERGUSON,H.B.; B.A.PAPPAS; R.L.TRITES; D.A.V.PETERS and H. TAUB: Plasma free and total tryptophan, blood serotonin, and the hyperactivity syndrome: No evidence for the serotonin deficiency hypothesis
Biol.Psychiatry 16 231-238 (1981)

FERNSTROM,J.D.; F.LARIN and R.J.WURTMAN: Correlations between brain tryptophan and plasma neutral amino acid levels following food consumption in rats
Life Sci. 13 517-24 (1973)

FERNSTROM,J.D. and R.J.WURTMAN: Nutrition and the brain
Sci.Am. 230 84-91 (1974a)

FERNSTROM,J.D.; B.K.MADRAS; H.N.MUNRO and R.J.WURTMAN: Nutritional control of the synthesis of 5-hydroxytryptamine in the brain pp. 153-73
in: Ciba Foundation Symposium 22 (New Series) Aromatic Amino Acids in the Brain
Elsevier Excerpta Medicine, North Holland
Amsterdam (1974b)

FERNSTROM,J.D.and D.V.FALLER: Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion
J.Neurochem. 30 1531-38 (1978)

FERNSTROM,J.D.; R.J.WURTMAN; B.HAMMARSTROM WIKLUND; W.M. RAND; H.N.MUNRO and C.S.DAVIDSON: Diurnal variations in plasma concentrations of tryptophan, tyrosine, and other neutral amino acids: effects of dietary protein intake
Am.J.Clin.Nutr. 32 1912-22 (1979)

FIBIGER,H.C. and B.A.CAMBELL: The effect of para-Chlorophenylalanine on spontaneous locomotor activity in the rat
Neuropharmacology 10 25-32 (1971)

FILE,S.E. and S.DAY: Effects of time of day and food deprivation on exploratory activity in the rat
Anim.Behav. 20 758-62 (1972)

FILE,S.E. and A.G.WARDILL: Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board
Psychopharmacology 44 53-59 (1975)

FINE,M.J.: Hyperactivity : Where are we? pp. 3-46
in: FINE,M.J.(ed.):Principles and Techniques of Intervention with Hyperactive Children
Charles C.Thomas Publ., Illinois,USA (1977)

FINGER,F.W.: Measuring behavioral activity pp.1-19
in: MYERS,R.D.(ed.): Methods in Psychobiology, Vol. 2
Academic Press Inc., London 2.Aufl.(1974)

FIRESTONE,P.; F.LEWY and V.I.DOUGLAS: Hyperactivity and physical anomalies
Can.Psychiatr.Assoc.J. 21 23-26 (1976)

FIRESTONE,P.; S.PETERS; M.RIVIER and R.M.KNIGHTS: Minor physical anomalies in hxperactive, retarded and normal children and their families
J.Child Psychol.Psychiatry 19 155-160 (1978a)

FIRESTONE,P.; J.DAVEY; J.T.GOODMAN and S.PETERS: The effects of caffeine and methylphenidate on hyperactive children
J.Am.Acad.Child Psychiatry 17 445-56 (1978b)

FIRESTONE,P.; H.POITRAS-WRIGHT and V.DOUGLAS: The effect of caffeine on hyperactive children
J.Learn.Disabil. 11 20-28 (1978c)

FISHER,M.A.: Dextroamphetamine and placebo practice effects on selective attention in hyperactive children
J.Abnorm.Child Psychol. 6 25-32 (1978)

FITZSIMON,M.; P.HOLBOROW; P.BERRY and S.LATHAN: Salicylate sensitivity in children reported to respond to salicylate exclusion
Med.J.Aust. 2 570-72 (1978)

FLYNN,J.C.; E.R.FLYNN and J.H.PATTON: Effects of pre- and postnatal lead on affective behavior and learning in the rat
Neurobehav.Toxicol. 1, Suppl. 1, 93-103 (1979)

FOCKEN,A.: Die Bedeutung der minimalen zerebralen Dysfunktion fUr die Entwicklung von Lern- und Verhaltensstörungen im Kindesalter
Med.Welt 29 1349-52 (1978)

FOOD DYES may make kids hyper, lab agrees
Toronto Star C 13 Wednesday, August 1 (1979)

FORD,W.: Hyperactive child syndrome: an overview
Can.Pharm.J. 111 410-12 (1978)

FORDYCE,M.K. and J.A.DRISKELL: Effects of riboflavin repletion during different developmental phases on behavioral patterns, brain nucleic acid and protein contents, and erythrocyte glutathione reductase activity of male rats
J.Nutr. 105 1150-56 (1975)

FRAŇKOVÁ,S. and R.H.BARNES: Influence of malnutrition in early life on exploratory behavior of rats
J.Nutr. 96 477-84 (1968a)

FRAŇKOVÁ,S. and R.H.BARNES: Effect of malnutrition in early life on avoidance conditioning and behavior of adult rats
J.Nutr. 96 485-93 (1968b)

FRAŇKOVÁ,S.: Behavioral responses of rats to early overnutrtion
Nutr.Metabol. 12 228-39 (1970)

FREEMAN,R.D.: Minimal brain dysfunction, hyperactivity, and learning disorders: Epidemic or episode?
in: BOSCO,J.J. and S.S.ROBIN (eds.): The Hyperactive Child and Stimulant Drugs
The University of Chicago Press, Chicago (1976)

FREUND,G.: Impairment of shock avoidance learning after long-term alcohol ingestion in mice
Science 168 1599-1601 (1970)

FREUND,G. and D.W.WALKER: Impairment of avoidance learning by prolonged ethanol consumption in mice
J.Pharmacol.Exp.Ther. 179 284-92 (1971)

FRIEBEL,H.; S.SOMMER und K.S.VARADAN: Eine photoelektrische Methode zur Messung lokomotorischer Aktivität
Arzneim.-Forsch. 9 126-27 (1959)

FRIEND,J.C.M.: The syndrome of childhood hyperactivity 1
Med.J.Aust. 1 782-84 (1977a)

FRIEND,J.C.M.: The syndrome of childhood hyperactivity 2
Med.J.Aust. 1 819-23 (1977b)

FURTMAYR-SCHUH,A.: Verhaltensteste als toxikologisches Prüfverfahren
Ärztl.Pr. XXX. Jahrgang (13) 14. Februar (1978)

GALE,A.E.: Food additives and hyperactivity
Med.J.Aust. 2 (14) 546-47 (1976)

GALE,A.E.: Feingold diet
Med.J.Aust. 1 (7) 285 (1979)

GALLER,J.R.; G.N.ZARTARIAN; A.L.NEEL and H.N.MUNRO: Marginal protein deficiency in pregnant rats. II. Impaired behavior during pregnancy
J.Nutr. 110 1298-1302 (1980)

GARATTINI,S.: Evaluation of the neurotoxic effects of glutamic acid pp. 79-124
in: WURTMAN,R.J. and J.J.WURTMAN (eds.): Nutrition and the Brain, Vol. 4
Raven Press, New York (1979)

GARFINKEL,B.D.; C.D.WEBSTER and L.SLOMAN: Methylphenidate and caffeine in the treatment of children with minimal brain dysfunction
Am.J.Psychiatry 132 723-28 (1975a)

GARFINKEL,B.D.; C.D.WEBSTER; L.SLOMAN: Individual responses to methylphenidate and caffeine in children with minimal brain dysfunction
Can.Med.Assoc.J. 113 729-32 (1975b)

GEIST,C. and B.R.MATTES: Behavioral effects of postnatal lead acetate exposure in developing laboratory rats
Physiol.Psychol. 7 399-402 (1979)

GELLER,I.; E.GAUSE; R.J.HARTMANN and J.SEIFTER: Use of discriminationbehavior for the evaluation of toxicants
Neurobehav.Toxicol. 1, Suppl. 1, 9-13 (1979)

GEWACKE,M.A.; W.A.BENGELLOUN; H.MONDER; R.G.BURRIGHT and P.J.DONOVICK: Behavioral consequences of dietary vitamin deficiency in young and middle-ages rats
Exp.Aging Res. 3 265-87 (1977)

GILL,D.H.: The young and the restless - Critique of a combined medical-nursing audit of hyperkinetic reaction of childhood
QRB 3 14-31 (1977)

GITTELMAN,R.; H.ABIKOFF; E.POLLACK; D.F.KLEIN; S.KATZ and J.MATTES: A controlled trial of behavior modification and methylphenidate in hyperactive children pp.221-43
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children : The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

GITTELMAN-KLEIN,R.: Pilot clinical trial of imipramine in hyperkinetic children pp. 192-201
in: CONNERS,C.K.(ed.): Clinical use of Stimulant Drugs in Children
Excerpta Medica, Amsterdam (1974)

GITTELMAN-KLEIN,R.; D.F.KLEIN; H.ABIKOFF; S.KATZ; A.C.GLOISTEN and W.KATES: Relative efficacy of methylphenidate and behavior modification in hyperkinetic children: An interim report
J.Abnorm.Child Psychol. 4 361-79 (1976a)

GITTELMAN-KLEIN,R.; D.F.KLEIN; S.KATZ; K.SARAF and E.POLLACK: Comparative effects of methylphenidate and thioridazine in hyperkinetic children. I.Clinical Results
Arch.Gen.Psychiatry 33 1217-31 (1976b)

GITTELMAN-KLEIN,R.; R.L.SPITZER and D.P.CANTWELL: Diagnostic classifications and psychopharmalogical indications
pp. 136-170
in: WERRY,J.S.(ed,): Pediatric Psycopharmacology : The Use of Behavior Modifying Drugs in Children
Brunner/Mazel, Publ., New York (1978)

GIULIAN,D.and G.SILVERMAN: Solid-state animal detection system: its application to open field activity and freezing behavior
Physiol.Behav. 14 109-12 (1975)

GLOVER,J. and A.JACOBS: Activity pattern of iron-deficient rats
Br.Med.J. 2 627-28 (1972)

GOETZ,C.G. and H.L.KLAWANS: Chronic agonist-induced hypersensitivity and on-off hyperkinesis
Ann.Neurol. 6 277-79 (1979)

GOLDBERG,L.; R.L.HALL; R.W.HARKINS; C.H.LUSHBOUGH and G.SOLOMONS: Critique of manuscript by B.F.FEINGOLD, entitled: "Adverse reactions to food additives with special reference to hyperkinesis and learning difficulty (H-LD)"
Manuskript March 6, (1974)

GOLDENRING,J.R.; D.K.BATTER and B.A.SHAYWITZ: Effect of chronic erythrosin B administration on developing rats
Neurobehav.Toxicol.Teratol. 3 57-58 (1981)

GOLDMAN,J.O.: Serotonin levels in hyperactive children
Diss.Abstr.Int.B. 37 No. 6 2822B (1976)

GOLLUB,L.R.and J.V.BRADY: Behavioral Pharmacology
Annu.Rev.Pharmacol. 5 235-62 (1965)

GOLTER,M. and I.A.MICHAELSON: Growth, behavior, and brain catecholamines in lead-exposed neonatal rats: A reappraisal
Science 187 359-61 (1975)

GOMA,M. and A.TOBENA: Reliability of various measures obtained in open-field test
Psychol.Rep. 43 1123-28 (1978)

GOODWIN,D.W.; F.SCHULSINGER; L.HERMANSEN; S.B.GUZE; G.WINOKUR: Alcoholism and the hyperactive child syndrome
J.Nerv.Ment.Dis. 160 349-53 (1975)

GOODWIN,S.; A.MAHONEY; C.CHENEY and D.G.HENDRICKS: Dietary riboflavin manipulation effects on discriminated avoidance in rats
Nutr.Rep.Int. 14 315-321 (1976)

GORELICK,D.A.; T.R.BOZEWICZ and W.H.BRIDGER: The role of catecholamines in animal learning and memory
pp. 1-30
in: FRIEDHOFF,A.J.(ed.): Catecholamines and Behavior Band 2
Plenum Press New York (1975)

GOVONI,S.; M.MEMO; P.F.SPANO and M.TRABUCCHI: Chronic lead treatment differentially affects dopamine synthesis in various rat brain areas
Toxicology 12 343-49 (1979)

GOYETTE,C.H.; C.K.CONNERS; T.A.PETTI and L.E.CURTIS: A challenge test of diet-responsive hyperkinetic children with artificial colors
The Feingold Association of New York
Manuskript (1977)

GOYETTE,C.H.; C.K.CONNERS; T.A.PETTI and L.E.CURTIS: Effects of artificial colors an hyperkinetic children: A double-blind challenge study
Psychopharmacol.Bull. 14 39-40 (1978a)

GOYETTE,C.H. and C.K.CONNERS: Drs.Goyette and Conners reply
Pediatrics 61 327-28 (1978b)

GRAHAME-SMITH,D.G.: Inhibitory effect of chlorpromazine on the syndrome of hyperactivity produced by L-trytophan or 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine in rats treated with a monoamine oxidase inhibitor
Br.J.Pharmacol. 43 856-64 (1971)

GRAHAME-SMITH,D.G.: Animal hyperactivity syndromes: Do they have any relevance to minimal brain dysfunction?
Adv.Biol.Psychiat. Vol. 1 84-95 (1978)

GRANT,L.D. and J.L.HOWARD: Lox level lead exposure: Behavioral effects
Environ.Health Perspect. 10 267 (1975)

GRANT,L.D.; C.A.KIMMEL; G.L.WEST; C.M.MARTINEZ-VARGAS and J.L.HOWARD: Chronic low-level lead toxicity in the rat II.Effects on postnatal physical and behavioral development
Toxicol.Appl.Pharmacol. 56 42-58 (1980)

GREENBERG,L.M. a.A.M.YELLIN: Blood pressure and pulse changes in hyperactive children treated with imipramine and methylphenidate
Am.J.Psychiatry 132 1325-26 (1975a)

GREENBERG,L.M.; A,M.YELLIN; C.SPRING and M.METCALF: Clinical effects of imipramine and methylphenidate in hyperactive children
Int.J.Ment.Health 4 144-56 (1975b)

GREENBERG,L.M.: Pharmacotherapy of hyperactive children
Psychopharmacol.Bull. 13 53-54 (1977)

GREENE,C.A. and V.S.RAO: The management of the hyperactive child: an overview
Paediatrician 8 140-44 (1979)

GREENHILL,L.L.; R.O.RIEDER; P,H.WENDER; M.BUCHSBAUM and T.P.ZAHN: Lithium carbonate in the treatment of hyperactive children
Arch.Gen.Psychiatry 28 636-40 (1973)

GROSS,M.D. and W.C.WILSON: Minimal Brain Dysfunction
Brunner/Mazel, Publ., New York (1974)

GROSS,M.D.: Caffeine in the treatment of children with minimal brain dysfunction or hyperkinetic syndrome
Psychosomatics 16 (1) 26-27 (1975)

GROSS,M.D.: A comparison of dextro-amphetamine and racemic-amphetamine in the treatment of the hyperkinetic syndrome or minimal brain dysfunction
Dis.Nerv.Syst. 37 14-16 (1976a)

GROSS,M.D.: Growth of hyperkinetic children taking methylphenidate, dextroamphetamine, or imipramine/desipramine
Pediatrics 58 423-31 (1976b)

GROSS, M.D.: Improvement with l-dopa in a hyperkinetic child
Dis.Nerv.Syst. 38 556-57 (1977)

GROSS-SELBECK,E.: Behavioral deviations in rats chronically exposed to lead at the accepted no-effect level
Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol., Supplement to Vol. 302 Abstr.Nr. 65 R 17 (1978a)

GROSS-SELBECK,E.: Änderungen im operanten Verhalten von Ratten unter Einfluß chemischer Fremdstoffe
Fortschritte der Veterinärmedizin 28 279-88 (1978b)

GROWDON,J.H. and R.J.WURTMAN: Dietary influences on the synthesis of neurotransmitters in the brain
Nutr.Rev. 37 129-36 (1979a)

GROWDON,J.H.: Neurotransmitter precursors in the diet: their use in the treatment of brain diseases pp.117-81 in: WURTMAN,R.J. and J.J.WURTMAN (eds.): Nutrition and the Brain, Vol. 3
Raven Press, New York (1979b)

GRUENAU,S. and C.C.KESSLER: Differential activity in rats as a function of deprivation, stimulus change and recording method
Psychol.Rep. 26 59-64 (1970)

GRUENER,N.: The effect of nitrites on isolation-induced aggression in mice
Pharmacol.Biochem.Behav. 2 267-69 (1974)

GUTHRIE,H.A.: Severe undernutrition in early infancy and behavior in rehabilitated albino rats
Physiol.Behav. 3 619-23 (1968)

HAFER,H.: persönl. Mitteil. (1976 und 1977)

HAFER,H.: Sind Nahrungszusätze schuld?
Selecta 31 2679-80 (1978a)

HAFER,H.: Nahrungsphosphat als Ursache für Verhaltensstörungen und Jugendkriminalität
Kriminalistik Verlag,Heidelberg (1978b)

HALAS,E.S.; P.LOKKEN and H.H.SANDSTEAD: Zinc deficiency: effect on learning
Fed.Proc. 32 909 Abs (1973)

HALAS,E.S. and H.H.SANDSTEAD: Some effects of prenatal zinc deficiency on behavior of the adult rat
Pediatr.Res. 9 94-97 (1975)

HANDBUCH der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen (ICD) 1979
Bd. I pp.264-65
Hrsg.: Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit 9. Revision Bonn (1979)

HANSON,H.M. and M.SIMONSON: Effect of fetal undernourishment on experimental anxiety
Nutr.Rep.Int. 4 307-14 (1971)

HARBAUER,H.: Das hypermotorische Syndrom im Kindesalter
DMW 105 355-57 (1980)

HARE,W.A.; M.J.INVERSO and R.L.YOLTON: Neuropathology of the hyperkinetic child
J.Am.Optom.Assoc. 51 27-30 (1980)

HARLEY,J.P. and C.G.MATTHEWS: Vortrag am 11.1.1977 beim Liaison Meeting der Nutrition Foundation in Palm Springs, California (1977a)

HARLEY,J.P.; L.T.OMASI; R.S.RAY; P.L.EICHMAN; C.G. MATTHEWS; R.CHUN; E.TRAISMAN and C.S.CLEELAND: Hyperactivity and food additives
University of Wisconsin, Madison June (1977b)

HARLEY,J.P.; C.G.MATTHEWS and P.L.EICHMAN: Hyperkinesis and food additives: a challenge study
Manuskript (1977c)

HARLEY,J.P. and C.G.MATTHEWS: The Feingold hypothesis: Current studies
Contemporary Nutrition 3 (4) April (1978a)

HARLEY,J.P.; R.S.RAY; L.TOMASI; P.L.EICHMAN; C.G. MATTHEWS; R.CHUN; C.S.CLEELAND and E.TRAISMAN: Hyperkinesis and food additives: Testing the Feingold hypothesis
Pediatrics 61 818-28 (1978b)

HARLEY,J.P.; C.G.MATTHEWS and P.EICHMAN: Synthetic food colors and hyperactivity in children: A double-blind challenge experiment
Pediatrics 62 975-83 (1978c)

HARLEY,J.P. and C.G.MATTHEWS: The hyperactive child and the Feingold controversy
Am.Pharm. 6 44-46 (1978d)

HARLEY,J.P.; C.G.MATTHEWS and P.L.EICHMAN: An experimental evaluation of hyperactivity and food additives - Phase II Food Research Institute, Madison, Wisc., University of Wisconsin, Madison (1978e)

HARLEY,J.P. and C.G.MATTHEWS: The Feingold Hypothesis: Current studies
J.Med.Soc.N.J. 76 127-29 (1979)

HARPER,P.H.; C.H.GOYETTE and C.K.CONNERS: Nutrient intakes of children on the hyperkinesis diet
J.Am.Diet.Assoc. 73 515-20 (1978)

HARRIS,L.S.: Animal techniques for evaluating psychomotor stimulants pp. 266-71
in: NODINE,J.H. and P.E.SIEGLER (eds.): Animal and clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation
Year Book Medical Publ., Inc., Chicago (1966)

HARVEY,D.H.P.; R.W.MARSH: The effect of the de-caffeinated coffee versus whole coffee on hyperactive children
Dev.Med.Child Neurol. 20 81-86 (1978)

HASTINGS,L.; G.P.COOPER; R.L.BORNSCHEIN and I.A.MICHAELSON: Behavioral effects of low level neonatal lead exposure
Pharmacol.Biochem.Behav. 7 37-42 (1977)

HASTINGS,L.; H.CHOUDHURY; H.G.PETERING and G.P.COOPER: Behavioral and biochemical effects of low-level prenatal cadmium exposure in rats
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 20 96-101 (1978)

HAUSCHILD,F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
VEB Georg Thieme, Leipzig 3.Aufl. (1965)

HAVARD,J.: School problems and allergies
J.Learn.Disabil. 6 492-94 (1973)

HAWLEY,C. and R.BUCKLEY: Food dyes and hyperkinetic children
Academic Therapy 10 27-32 (1974a)

HAWLEY,C. and R.BUCKLEY: Sensitivity to food dyes in hyperkinetic children
J.Appl.Nutr. 26 57-61 (1974b)

HAWLEY,C. and R.E.BUCKLEY: Hyperkinesis and sensitivity to the aniline food dyes
J.Orthomolecular Psychiatry 5 129-37 (1976)

HEARST,E.: Effects of d-amphetamine on behavior reinforced by food and water
Psychol.Rep. 8 301-09 (1961)

HECHTMAN,L.;G.WEISS; J.FINKELSTEIN; A.WERNER and R.BENN: Hyperactives as young adults: preliminary report CMA Jornal 115 625-30 (1976)

HECHTMAN,L. and G.WEISS: The hyperactive child in: NISSEN,G.(ed.): The Role of Drugs in the Treatment of Behavioral Disorders in Children Hans Huber Publ., Bern (1978)

HELLHAMMER,D.: Neuropsychologisch orientierte Longitudinalstudien zur Messung von Determinanten der Verhaltensaktivität bei Ratten Inaugural-Dissertation der Philosophischen Fakultät der Universität Würzburg (1978)

HENKER,B.; C.K.WHALEN and B.E.COLLINS: Double-blind and triple-blind assessments of medication and placebo responses in hyperactive children J.Abnorm.Child Psychol. 7 1-13 (1979)

HENKER,B. and C.K.WHALEN: The changing faces of hyperactivity: Retrospect and prospect pp. 321-63 in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children : The Social Ecology of Identification and Treatment Academic Press, New York (1980)

HERILAN : Gereinigte Diäten Prospekt des Kraftfutterwerks H.Eggersmann KG, Rinteln

HERMAN,Z.S.: The role of catecholamines and acetylcholine in the regulation of animal behaviour Acta Physiol.Pol. 31, Suppl. 20 57-68 (1980)

HERTL,M.: Pädiatrische Differentialdiagnose Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

HESSE,G.W.; K.A.FRANK-HESSE and F.A.CATALANOTTO: Behavioral characteristics of rats experiencing chronic zinc deficiency Physiol.Behav. 22 211-15 (1979)

HINDE,R.C. and J.PRIEST: The management of hyperkinetic children: A trial of dietary therapy N.Z.Med.J. 88 43-45 (1978)

HINSON,J.M. and J.E.R.STADDON: Behavioral competition : A mechanism for schedule interactions Science 202 432-34 (1978)

HOFF,L.A.; L.J.PEACOCK; J.S.MEADOWS and W.O.CASTER: The vitamin B6 requirement of the rat as estimated with weight gain and general activity measurements Physiol.Behav. 3 301-03 (1968)

HOFFER,A.: Treatment of hyperkinetic children with nicotinamide and pyridoxine
Can.Med.Assoc.J. 107 111-12 (1972)

HOFFER,A.: Hyperactivity, allergy and megavitamins
Can.Med.Assoc.J. 111 905-07 (1974)

HOFFMANN,C. und D.PETZOLDT: Die Bedeutung von Aspirin, Farb- und Konservierungsmitteln für die chronische Urtikaria
MMW 120 65-66 (1978)

HOFFMEISTER,F. und W.WUTTKE: Möglichkeiten des Erkennens und der Differenzierung zentral nervöser Wirkungen von Pharmaka im Tierversuch unter besonderer Berücksichtigung verhaltenspharmakologischer Methoden
Arzneim.-Forsch. 25 1162-78 (1975)

HOLBOROW,P.; P.BERRY; S.LATHAM and M.FITZSIMON: Feingold diet
Med.J.Aust. 1 (11) 524 (1979)

HOLE,K.; H.DAHLE and H.KLOVE: Lead intoxication as an etiologic factor in hyperkinetic behavior in children: a negative report
Acta Paediatr.Scand. 68 759-60 (1979)

HONIG,W.K.(ed.): Operant Behavior : Areas of Research and Application
Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey (1966)

HORVATH,D.J.: Trace elements and health pp.319-356
in: NEWBERNE,P.M.(ed.): Trace Substances and Health, A Handbook, Part I
Marcel Dekker, Inc., New York (1976)

HORWITZ,D.L.: Conspectus : Food colorings and hyperkinetic children
Comp.Ther. 6 (11) 3-4 (1980)

HOWARD,E. and D.M.GRANOFF: Effect of neonatal food restriction in mice on brain growth, DNA and cholesterol, and on adult delayed response learning
J.Nutr. 95 111-21 (1968)

HOWELL,M.C.; G.W.REVER and M.L.SCHOLL: Hyperactivity in Children : Types, diagnosis, drug therapy, approaches to management
Clin.Pediatr. 11 30-39 (1972)

HUESTIS,R.D.; L.E.ARNOLD; D.J.SMELTZER: Caffeine versus methylphenidate and d-amphetamin in minimal brain dysfunction: A double-blind comparison
Am.J.Psychiatry 132 868-71 (1975)

HUGHES,C.W.: Observer influence on automated open field activity
Physiol.Behav. 20 481-85 (1978)

HUGHES,E.C.; L.OETTINGER; F.JOHNSON and G.H.GOTTSCHALK: Case report: A chemically defined diet in diagnosis and management of food sensitivity in minimal brain dysfunction
Ann.Allergy 42 174-77 (1979)

HUGHES,J.G.: Synopsis of pediatrics
The C.V.Mosby Company, Saint Louis 4.Aufl. (1975)

HUGHES,R.; R.BELSER and C.W.BRETT: Behavioral impairment produced by exposure to subclinical amounts of methylmercury chlorid
Environ.Res. 10 54-58 (1975)

HUGHES,R.N.: Food deprivation and locomotor exploration in the white rat
Anim.Behav. 13 30-33 (1965)

HULSE,S.H.; J.DEESE and H.EGETH: The psychology of learning
McGraw-Hill Kogakusha Ltd., Tokio 4.Aufl. (1975)

HUMMLER,H.: Verwendung von Funktions- und Verhaltenstesten in der Postnatalperiode der Ratte pp.76-82
in: SCHNIEDERS,B.; G.STILLE und P.GROSDANOFF (Hrsg.): Embryotoxikologische Probleme in der Arzneimittelforschung
Dietrich Reimer Verlag, Berlin (1978)

HUMMLER,H.: persönl. Mitteil. (1979)

HUNT,H.F.: Methods for studying the behavioral effects of drugs
Annu.Rev.Pharmacol. 1 125-40 (1961)

HURLEY,L.S.: Nutritional Deficiencies and Excess
pp. 261-308
in: WILSON,J.G. and F.C.FRASER: Handbook of Teratology Vol. 1
Plenum Press, New York (1977)

HUTCHINGS,D.E.; J.GIBBON and M.A.KAUFMAN: Maternal vitamin A excess during the early fetal period: Effects on learning and development in the offspring
Dev.Psychobiol. 6 445-57 (1973)

HUTCHINGS,D.E. and J.GASTON: The effects of vitamin A excess administered during the mid-fetal period on learning and development in rat offspring
Dev.Psychobiol. 7 225-33 (1974)

HUTCHINS,D.A. and K.J.ROGERS: Some observations on the circadian rhythm of locomotor activity of mice after depletion of cerebral monoamines
Psychopharmacology 31 343-48 (1973)

HYDÉN,H. a. P.W.LANGE: Brain proteins in undernourished rats during learning
Neurobiology 5 84-100 (1975)

HYPERACTIVE CHILDREN
Br.Med.J. Feb.10, 1973 305-06 (1973)

HYPERACTIVITY in children
J.Learn.Disabil. 7 456-57 (1974)

HYPERACTIVITY in Children
Br.Med.J. 4 123-24 (1975)

HYPERACTIVITY
Lancet 2 561 Sept,9 (1978)

ICGH (INTERAGENCY COLLABORATIVE GROUP ON HYPERKINESIS): First report of the preliminary findings and recommendations. Submitted to the Assistant Secretary for Health U.S.Department of Health, Education and Welfare
Washington, D.C. (1976)

IFTEPF (INSTITUTE OF FOOD TECHNOLOGISTS' EXPERT PANEL ON FOOD SAFETY AND NUTRITION AND THE COMMITTEE ON PUBLIC INFORMATION): Diet and hyperactivity - any connection?
Nutr.Rev. 34 151-58 (1976)

ISAACSON,R.L. and E.J.GREEN: The effect of ACTH on locomotion, exploration, rearing and grooming
Behav.Biol. 24 118-22 (1978)

ISAEV,D.I. and V.E.KAGAN: Condition of hyperactivity in children
Zh.Nevropatol.Psikhiatr. 78 1544-49 (1978)

IS THERE an hyperkinetic syndrome?
Br.Med.J. pp. 506-07 24 February (1979)

ITIL,T.M. and J.SIMEON: Computerized EEG in the prediction of outcome of drug treatment in hyperactive childhood behavior disorders
Psychopharmacol.Bull. 10 36 (1974)

IVERSEN,J.I.: A flexible system for recording activity of caged animals
Physiol.Behav. 10 971-72 (1973)

IVERSEN,O.H.; E.FAGERENG; R.BJERKNES and G.VERES: Diurnal variations in spontaneous activity in hairless mice measured with activograph
Acta Pathol.Microbiol.Scand. 70 526-530 (1967)

IVERSEN,S.D. and L.L.IVERSEN: Behavioral Pharmacology
Oxford University Press, New York (1975a)

IVERSEN,S.D. and L.L.IVERSEN: Central neurotransmitters and the regulation of behavior pp.153-200
in: GAZZANIGA,M.S. and C.BLAKEMORE: Handbook of Psychobiology
Academic Press, Inc., New York (1975b)

JACOB,R.: Persönl. Mitteil. (1979 und 1981)

JAKUBCZAK,L.F.: Frequency, duration and speed of wheel running of rats as a function of age and starvation
Animal Learning and Behavior 1 13-16 (1973)

JANSSEN,P.A.J. a. C.J.E.NIEMEGEERS: Analysis of the influence of Haloperidol and pharmacologically related drugs on learned avoidance-escape habits of the Wistar rat in a 'jumping box' situation
Arzneim.-Forsch. 11 1037-43 (1961)

JARVIK,M.E.: Techniques for evaluating the effects of drugs on memory pp. 339-47
in: NODINE,J.H. and P.E.SIEGLER (eds.): Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation
Year Book Medical Publ., Inc., Chicago (1966)

JATZKEWITZ,H.: Neurochemie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1978)

JOHNSON,W.R.: Hyperkinesis : still unsolved and unresolved
Del.Med.J. 50 493-96 (1978)

JOLICOEUR,F.B.; D.B.RONDEAU; A.BARBEAU and M.J.WAYNER: Comparison of neurobehavioral effects induced by various experimental models of ataxia in the rat
Neurobehav.Toxicol. 1 : Suppl. 1 175-78 (1979)

JUHLIN,L.: Intolerance to Food Additives pp. 455-63
in: NARZULLI,F.N. and H.I.MAIBACH (eds.): Dermatotoxicology and Pharmacology
Reihe: Advances in Modern Toxicology Vol. 4
A Halsted Press Book, John Wiley and Sons, New York (1977)

JUNG,S.: Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1962)

KALAT,J.W. and N.C.DURHAM: Minimal brain dysfunction: Dopamine depletion
Science 194 450-53 (1976)

KAROBATH,M.E.: Dopamin-Rezeptor-Blockade, ein möglicher Wirkungsmechanismus anti psychotisch wirksamer Pharmaka
Pharmakopsych. 8 151-61 (1975)

KAVANAU,J.L. and K.S.NORRIS: Behavior studies by capacitance sensing
Science 134 730-32 (1961)

KEITH,K.D. and C.G.ERICKSON: Minimal brain dysfunction : A note on behavioral research
Clin.Pediatr. 17 215-17 (1978)

KELLER,W. und A.WISKOTT: Lehrbuch der Kinderheilkunde
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

KEOGH,B.K. and C.J.BARKETT: An educational analysis of hyperactive children's achievement problems pp.259-82
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children : The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

KERSHNER,J. and W.HAWKE: Megavitamins and learning disorders: A controlled double-blind experiment
J.Nutr. 109 819-26 (1979)

KETY,S.S.: The central physiological and pharmacological effects of the biogenic amines and their correlations with behavior pp.444-51
in: QUARTON,G.C.; T.MELNECHUK a.F.O.SCHMITT (eds.): The Neurosciences
The Rockefeller University Press, New York (1967)

KHAIRY,M.: Changes in behavior associated with a nervous system poison DDT
Q.J.Exp.Psychol. 11 84-91 (1959)

KHAN,A.U. and H.DEKIRMENJIAN: Urinary excretion of catecholamine metabolites in hyperkinetic child syndrome
Am.J.Psychiatry 138 108-110 (1981)

KIMMEL,C.A.; R.E.BUTCHER; C.V.VORHEES and H.J.SCHUMACHER: Metal-salt potentiation of salicylate-induced teratogenesis and behavioral changes in rats
Teratology 10 293-300 (1974)

KIMMEL,C.A. and J.BUELKE-SAM: Interlaboratory Comparison of Standardized Methods in a Behavioral Teratology Protocol
US Government Memorandum vom 18. Sept. (1980)

KIND,C.R.: Methylphenidat (Ritalin) als Psychopharmakon bei Kindern mit leichter Hirndysfunktion und mit Epilepsie
Schweiz.Med.Wochenschr. 105 213-19 (1975)

KINNARD,W.J. and N.WATZMAN: Techniques utilized in the evaluation of psychotropic drugs on animal activity
J.Pharm.Sci. 55 995-1012 (1966)

KINSBOURNE,M. and J.M.SWANSON: Models of hyperactivity : Implications for diagnosis and treatment pp.1-20
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children : Etiology, Measurement, and Treatment Implications
University Park Press, Baltimore (1979)

KISSEL,J.W.: Nutating annular cage for measuring motor activity
Science 139 1224-25 (1963)

KITTLER,F.J. and D.G.BALDWIN: The role of allergic factors in the child with minimal brain dysfunction
Ann.Allergy 28 203-06 (1970)

KLAUS,S. und E.HACKER: Die Entwicklung des Schwimmverhaltens bei Mäusen als Verhaltenstest in der Toxikologie
Z.Versuchstierkd. 20 81-87 (1978)

KLEIN,S.B. and E.J.ATKINSON: Mercuric chloride influence on active-avoidance acquisition in rats
Bull.Psychon.Soc. 1 437-38 (1973)

KLEIN,S.B.; M.J.BARTER; A.L.MURPHY and J.H.RICHARDSON: Aversion to low doses of mercuric chloride in rats
Physiological Psychology 2 397-400 (1974)

KLORMAN,R.; L.F.SALZMAN; H.L.PASS; A.D.BORGSTEDT and K.B. DAINER: Effects of methylphenidate on hyperactive children's evoked response during passive and active attention
Psychophysiology 16 23-29 (1979)

KLØVE,H. and K.HOLE: The hyperkinetic syndrome : Criteria for diagnosis pp. 121-136
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children : Etiology, Measurement, and Treatment Implications
University Park Press, Baltimore (1979)

KNIGHTS,R.M. and C.A.VIETS: Effects of pemoline on hyperactive boys
Pharmacol.Biochem.Behav. 3 1107-14 (1975)

KNOBEL,M.: Psychopharmacology for the hyperkinetic child
Arch.Gen.Psychiatry 6 198-202 (1962)

KÖHLER,D.; M.MADRY und H.HEINECKE: Einführung in die Versuchstierkunde Bd. II: Angewandte Versuchstierkunde
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1978)

KOLATA,G.B.: Childhood hyperactivity: a new look at treatments and causes
Science 199 515-17 (1978)

KOMP,B.: Minimal brain dysfunction: Die Kinder sind krank, nicht faul oder bockig
Selecta 6 450 11.Febr. (1980)

KORNETSKY,C.: Psychoactive drugs in the immature organism
Psychopharmacology 17 105-36 (1970)

KOSMAN,M.E. and K.R.UNNA: Effects of chronic administration of the amphetamines and other stimulants on behavior
Clin.Pharmacol.Ther. 9 240-54 (1968)

KOSTAS,J.; D.J.McFARLAND and W.G.DREW: Lead-induced hyperactivity. Chronic exposure during the neonatal period in the rat
Pharmacology 14 435-42 (1976)

KRAGER,J.M. and D.J.SAFER: Type and prevalence of medication used in the treatment of hyperactive children
N.Engl.J.Med. 291 1118-20 (1974)

KRAKOWSKI,A.J.: Amitriptyline in treatment of hyperkinetic children
Psychosomatics 6 355-60 (1965)

KRAUS,P.A.: Feingold diet
Med.J.Aust. 1 (11) 524 (1979)

KRAYBILL,H.F.: Food chemicals and food additives
pp. 245-318
in: NEWBERNE,P.M.(ed.): Trace Substances and Health
Marcel Dekker, Inc., New York (1976)

KREHBIEL,D.; G.A.DAVIS; L.M.Le ROY and R.E.BOWMAN: Absence of hyperactivity in lead-exposed developing rats
Environ.Health Perspect. 18 147-57 (1976)

KRŠIAK,M.; H.STEINBERG and I.P.STOLERMAN: Discrepancies in results obtained with activity cages and by observation
Br.J.Pharmacol. 34 684p-685p (1968)

KRŠIAK,M.; H.STEINBERG and I.P.STOLERMAN: Uses and limitations of photocell activity cages for assessing effects of drugs
Psychopharmacology 17 258-74 (1970)

KUCZENSKI,R.; D.SCHMIDT and N.LEITH: Amphetamine-haloperidol interactions in rat striatum: Failure to correlate behavioral effects with dopaminergic and cholinergic dynamics
Brain Res. 126 117-29 (1977)

KUGEL,R.B.: Medication for hyperkinetic children
Pediatrics 55 560-62 (1975)

KUHR,J.J. and H.W.DOROUGH: Carbamate Insecticides : Chemistry, Biochemistry and Toxicology
CRC Press, Inc., Cleveland, Ohio, USA (1976)

KUNZE,M.: Patienten-Compliance
Prakt.Arzt 6 620-24 (1980)

KUPIETZ,S. and B.G.WINSBERG: A behavior rating scale for assessing improvement in behaviorally deviant children: a preliminary investigation
Am.J.Psychiatry 128 1432-36 (1972)

KUPIETZ,S.S. and E.B.BALKA: Alterations in vigilance performance of children receiving amitripyline and methylphenidate pharmacotherapy
Psychopharmacology 50 29-33 (1976)

LAFFERMAN,J.A. and E.K.SILBERGELD: Erythrosin B inhibits dopamine transport in rat caudate synaptosomes
Science 205 410-12 (1979)

LAL,H.; A.SHEFNER and D.G.WENZEL: Relative reliability of two methods for measuring spontaneous activity
Arch.Int.Pharmacodyn. 150 192-96 (1964)

LAMBERT,N.M.; M.WINDMILLER; J.SANDOVAL and B.MOORE: Hyperactive children and the afficacy of psyhoactive drugs as a treatment intervention
Am.J.Orthopsychiatry 46 335-52 (1976)

LAMBERT,N.M.; J.SANDOVAL and D.SASSONE: Prevalence of hyperactivity in elementary school schildren as a function of social system definers
Am.J.Orthopsychiatry 48 446-63 (1978)

LAMBERT,N.M.; J.SANDOVAL and D.SASSONE: Prevalence of treatment regimens for children considered to be hyperactive
Am.J.Orthopsychiatry 49 482-90 (1979)

LANDRIGAN,P.J.; R.W.BALOH; W.F.BARTHEL; R.H.WHITWORTH; N.W. STAEHLING; B.F.ROSENBLUM: Neuropsychological dysfunction in children with chronic low-level lead absorption
Lancet 1,1 708-12 March 29, (1975)

LANG,K.: Biochemie der Ernährung
Dr.Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 4.Aufl.(1979)

LANGHORNE,J.E. and J.LONEY: A four-fold model for subgrouping the hyperkinetic/MBD syndrome
Child Psychiatry Hum.Dev. 9 153-59 (1979)

LANGSETH,L. and J.DOWD: Glucose tolerance and hyperkinesis
Food.Cosmet.Toxicol. 16 129-33 (1978)

LARKIN,T.: Food additives and hyperkinetic children
FDA Consumer 11 No.2 19-21 (1974)

LASSEN,J.B.: Potent and long-lasting potentation of two 5-hydroxytryptophan-induced effects in mice by three selective 5-HT uptake inhibitors
Eur.J.Pharmacol. 47 351-58 (1978)

LÁT,J. and E.GOLLOVÁ-HÉMON: Permanent effects of nutritional and endocrinological intervention in early ontogeny of the level of nonspecific excitability and on lability (emotionality)
Ann.N.Y.Acad.Sci. 159 710-20 (1969)

LATIES,V.G.: How operant conditioning can contribute to behavioral toxicology
Environ.Health Perspect. 26 29-35 (1978)

LAUFER,M.W.: Psychiatric diagnosis and treatment of children with minimal brain dysfunction
Ann.N.Y.Acad.Sci. 205 303-09 (1973)

LEARY,P.M.; L.ARENS; S.MARSHALL and S.SCHADLE: Clinical experience with methylphenidate
S.Afr.Med.J. 55 374-76 (1979)

LEATHWOOD,P.: Influence of early undernutrition on behavioral development and learning in rodents pp.187-203
in: GOTTLIEB,G.: Studies on the Development of Behavior and the Nervous System, Vol. 4 : Early Influences
Academic Press, Inc., New York (1978)

LEIBER,B. und G.OLBRICH: Die klinischen Syndrome
Bd. 1: Syndrome
Urban & Schwarzenberg, München/Wien/Baltimore (1981)

LEIBRECHT,B.C.: Small animal restraint and movement detection apparatus
Physiol.Behav. 13 455-59 (1974)

LEITE,J.R.: Effects of chronic ingestion and withdrawal of sodium barbitone on learning in rats
Psychopharmacology 57 205-09 (1978)

LEONARD,B.E.: Pharmacological and biochemical aspects of hyperkinetic disorders
Neuropharmacology 18 923-29 (1979)

Le PONCIN-LAFITTE,M.; P.MARTIN; J.R.RAPIN; J.DURLACH; J.P. GODARD et Y.RAYSSIGNIER: Carence magnésique et compartement chez le rat adulte
3.Intern.Mg-Symposium Baden-Baden 1981
Magnesium-Bulletin 3 (1b) 26 (1981)

LERER,R.J. and M.P.LERER: The effects of methylphenidate on the soft neurological signs of hyperactive children
Pediatrics 57 521-25 (1976)

LERER,P.J.: Do hyperactive children tend to have abnormal palmar creases? Report of a suggestive association
Clin.Pediatr. 16 645-47 (1977)

LEVINE,E.M.; C.KOZAK and C.H.SHAIOVA: Hyperactivity among white middle-class children Psychogenic and other causes
Child Psychiatry Hum.Dev. 7 156-68 (1977)

LEVINE,M.D. and C.B.LIDEN: Food for inefficient thought
Pediatrics 58 145-48 (1976)

LEVINE,M.D. and C.B.LIDEN: Drs. Levine and Liden reply
Pediatrics 61 328 (1978)

LEVINE,M.D. and F.OBERKLAID: Hyperactivity : Symptom complex or complex symptom?
Am.J.Dis.Child. 134 409-14 (1980)

LEVITSKY,D.A. and R.H.BARNES: Nutritional and environmental interactions in the behavioral development of the rat: Long-term effects
Science 176 68-71 (1972)

LEVITSKY,D.A.; L.GOLDBERGER and T.F.MASSARO: Malnutrition, learning, and animal models of cognition pp.273-90
in: WINICK,M.(ed.): Nutrition : Pre- and Postnatal Development
Plenum Press, New York (1979)

LEVY,F.; S.DUMBRELL; G.HOBBES; M.RYAN; N.WILTON; J.M.WOODHILL: Hyperkinesis and diet. A double-blind crossover trial with a tartrazine Challenge
Med.J.Aust. 1 61-64 (1978a)

LEVY,F. and G.HOBBES: Hyperkinesis and diet: A replication study
Am.J.Psychiatry 135 1559-60 (1978b)

LEW,F.: The Feingold diet, experienced
Med.J.Aust. 1 190 (1977)

LEWIS,J.A. and R.YOUNG: Deanol and methylphenidate in minimal brain dysfunction
Clin.Pharmacol.Ther. 16 534-540 (1975)

LEYLAND,M.; T.ROBBINS and S.D.IVERSEN: Locomotor activity and exploration: The use of traditional manipulators to dissociate these two behaviors in the rat
Animal Learning and Behavior 4 261-65 (1976)

LILJFQUIST,S.; S.AHLENIUS and J.ENGEL: The effect of chronic ethanol treatment on behavior and central monoamines in the rat
Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 300 205-16 (1977)

LINDNER,E.: Toxikologie der Nahrungsmittel
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2.Aufl. (1979)

LINDSEY,J.R.: Historical Foundations pp. 1-36
in: BAKER,H.J.; J.R.LINDSEY a. S.H.WEISBROTH: The Laboratory Rat, Vol. I, Biology and Diseases
Academic Press, Inc., New York (1979)

LIPTON,M.A.; C.B.NEMEROFF and R.B.MAILMAN: Hyperkinesis and food additives pp.1-27
in: WURTMAN,R.J. and J.J.WURTMAN (eds.): Nutrition and the Brain, Vol. 4
Raven Press, New York (1979)

LIU,Y.-L. and R.F.BORGMAN: Influence in rats of dietary fats during the perinatal period: Effects upon development and behavior of dams and offspring
Am.J.Vet.Res. 38 1657-59 (1977)

LJUNGBERG,T. and U.UNGERSTEDT: Different behavioral patterns induced by apomorphine: Evidence that the method of administration determines the behavioral response to the drug
Eur.J.Pharmacol. 46 41-50 (1977)

LJUNGBERG,T. and U.UNGERSTEDT: A method for simultaneous recording of eight behavioral parameters related to monoamine neurotransmission
Pharmacol.Biochem.Behav. 8 483-89 (1978)

LOCH,R.K.; L.S.RAFALES; I.A.MICHAELSON and R.L.BORNSCHEIN: The role of undernutrition in animal models of hyperactivity
Life Sci. 22 1963-70 (1978)

LOCHRY,E.A. and E.P.RILEY: Retention of passive avoidance and T-maze escape in rats exposed to alcohol prenatally
Neurobehav.Toxicol. 2 107-115 (1980)

LOCKE,P.; M.McCULLEY a. R.F.CHANDLER: Drug therapy of hyperkinetic children
Can.Pharm.J. 108 18-20 (1975)

LÖFQVIST,J. and H.STENRAM: An electronic actograph for automatic registration of animal locomotion
Acta Univ.Lund. II No. 9 1-9 (1965)

LÖWNAU,H.W.: Das unruhige Kind pp.119-27
in: DOOSE,H.(Hrsg.): Aktuelle Neuropädiatrie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

LÖWNAU,H.W.: Motorische Unruhe, Tic und Jaktationen
pp. 1913-1915
in: BACHMANN,K.D.; H.EWERBECK; G.JOPPICH; E.KLEIHAUER; E.ROSSI und G.R.STALDER: Pädiatrie in Praxis und Klinik in 3 Bänden Bd. III
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1980)

LOGAN,W.J. and J.M.SWANSON: Erythrosin B inhibition of neurotransmitter accumulation by rat brain homogenate
Science 206 363-64 (1979)

LOKKEN,P.M.; E.S.HALAS and H.H.SANDSTEAD: Influence of zinc deficiency on behavior
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 144 680-82 (1973)

LONEY,J.; J.E.LANGHORNE and C.E.PATERNITE: An empirical basis for subgrouping the hyperkinetic/Minimal brain dysfunction syndrome
J.Abnorm.Psychol. 87 431-41 (1978a)

LONEY,J.; R.J.PRINZ; J.MISHALOW and J.JOAD: Hyperkinetic/aggressive boys in treatment: Predictors of clinical response to methylphenidate
Am.J.Psychiatry 135 1487-91 (1978b)

LONEY,J.; F.E.WEISSENBURGER; R.F.WOOLSON and E.C.LICHTY: Comparing psychological and pharmalogical treatments for hyperkinetic boys and their classmates
J.Abnorm.Child Psychol. 7 133-143 (1979)

LONEY,J.: Hyperkinesis comes of age: What do we know and where should we go?
Am.J.Orthopsychiatry 50 28-42 (1980)

LOO,Y.H.; E.DILLER and J.E.OWEN: Effect of phenylalanine diet on learning in the rat
Nature 194 1286-87 (1962)

LOPEZ,R.E.: Hyperactivity in twins
Can.Psychiat.Assoc.J. 10 421-26 (1965)

LORENZETTI,O.J. and R.W.ROGERS: A simple ultrasonic meter for measuring activity in small laboratory animals
Med.Biol.Eng. 8 413-14 (1970)

LOUTTIT,R.T.: Effect of phenylalanine and isocarboxazid feeding on brain serotonin and learning behavior in the rat
J.Comp.Physiol.Psychol. 55 425-28 (1962)

LUBAN-PLOZZA,B.: Psychologische Aspekte des Medikaments
Prakt. Arzt 8 892-909 (1980)

LUCAS,B. and C.J.SELLS: Nutrient intake and stimulant drugs in hyperactive children
J.Am.Diet.Assoc. 70 373-77 (1977)

LUPANDIN,V.M.: On the role of biogenic amines in pathogenesis of intellectual disturbances in children with minimal psychoorganic syndrome
Zh.Nevropatol.Psikhiatr. 78 1538-44 (1978)

LYTLE,L.D.; R.B.MESSING; L.FISHER and L.PHEBUS: Effects of long-term corn consumption on brain serotonin and the response to electric shock
Science 190 692-94 (1975)

MAC KEITH,R.: High activity and hyperactivity
Dev.Med.Child Neurol. 16 543-44 (1974)

MAC PHAIL,R.C. and J.D.LEANDER: Chlordimeform effects on schedule-controlled behavior in rats
Neurobehav.Toxicol.Teratol. 3 19-26 (1981)

MACKINTOSH,J.H.; M.R.A.CHANCE and A.P.SILVERMAN: The contribution of ethological techniques to the study of drug effects pp. 3-35
in: IVERSEN,L.L.; S.D.IVERSEN and S.H.SNYDER (eds.): Handbook of Psychopharmacology
Vol. 7: Principles of Behavioral Pharmacology
Plenum Press, New York (1979)

MAHAFFEY,K.R.a.I.A.MICHAELSON: The interaction between lead and nutrition pp. 159-200
in: NEEDLEMAN,H.L.(ed.): Low Level Lead Exposure : The Clinical Implication of Current Research
Raven Press, New York (1980)

MAILMAN,R.B.; F.L.M.TANG; R.A.VOGEL; C.D.KILTS; M.A.LIPTON; D.A.SMITH; R.A.MUELLER and G.R.BREESE: Erythrosine (Red No. 3) and its non-specific biochemical actions: what relation to behavioral changes?
Science 207 535-37 (1980)

MAKANJUOLA,R.O.A.; G.HILL; I.MABEN; R.C.DOW and G.W.ASHCROFT: An automated method for studying exploratory and stereotyped behavior in rats
Psychopharmacology 52 271-77 (1977)

MALAKHOVSKII,V.G.: Behavioral disturbances in rats receiving teratogenic agents antenatally
Bull.Exp.Biol.Med. 68 1230-32 (1969)

MALAKHOVSKII,V.G.: Antenatal effect of pyrimethamine and vitamin A on behavior of the rat progeny
Bull.Exp.Biol.Med. 71 254-56 (1971)

MALARRIVE,J. et M.BOURGEOIS: L'enfant hyperkinetique. Aspects psychopathologiques
Ann.Med.Psychol. 1 107-19 (1976)

MANNING,A.: An Introduction to Animal Behavior
Edward Arnold, London 2.Aufl. (1967)

MARGOLIN,D.I.: The hyperkinetic child syndrome and brain monoamines: Pharmacology and therapeutic implications
J.Clin.Psychiatry 39 120-130 (1978)

MAROS,K.A.: Feingold diet
Med.J.Aust. 1 563-66 May 20, (1978)

MARTIN,D.M.: Hyperkinetic behavior disorders in children: Clinical results with methylphenidate hydrochloride (Ritalin)
West. Med. pp. 23-27 January (1967)

MARTIN,J.C.; D.C.MARTIN; G.SIGMAN and B.RADOW: Maternal ethanol consumption and hyperactivity in cross-fostered offspring
Physiological Psychology 6 362-65 (1978)

MARTIN,W.R.; J.W.SLOAN; J.D.SAPIRA; D.R.JASINSKI: Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphenidate in man
Clin.Pharmacol.Ther. 12 245-58 (1971)

MARTINIUS,J.: Das "hyperkinetische Syndrom" : Verhalten, Schema, Befunde, Spekulationen pp. 127-135
in: DOOSE,H.(Hrsg.): Aktuelle Neuropädiatrie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

MARX,M.H.: Effects of supranormal glutamic acid on maze learning
J.Comp.Physiol.Psychol. 41 82-92 (1948)

MARX,M.H.: Relationship between supranormal glutamic acid and maze learning
J.Comp.Physiol.Psychol. 42 313-19 (1949)

MASH,E.J. and J.T.DALBY: Behavioral interventions for hyperactivity pp. 161-216
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children : Etiology, Measurement and Treatment Implications
University Park Press, Baltimore (1979)

MASTERSON,F.A. and B.A.CAMPBELL: Techniques of Electric Shock Motivation pp. 22-58
in: MYERS,R.D.(ed.): Methods in Behavioral Psychobiology, Vol. 2
Academic Press, London 2.Aufl. (1974)

MATTES,J.; R.GITTELMAN-KLEIN: A crossover study of artificial food colorings in a hyperkinetic child
Am.J.Psychiatry 135 987-88 (1978)

MATTES,J.A. and R.RITTELMAN: Effects of artificial food colorings in children with hyperactive symptoms
Arch.Gen.Psychiatry 38 714-18 (1981)

MAYRON,L.W.: Hyperactivity from fluorescent lighting - fact or fancy: a commentary on the report by O'Leary, Rosenbaum, and Hughes
J.Abnorm.Child Psychol. 6 291-94 (1978)

McKEAN,D.B. and J.PEARL: Avoidance box for mice
Physiol.Behav. 3 795-96 (1968)

McMAHON,R.C.: Genetic etiology in the hyperactive child syndrome: a critical review
Am.J.Orthopsychiatry 50 145-50 (1980)

McNUTT,B.; J.E.BALLARD and R.BOILEAU: The effects of long-term stimulant medication on growth and body composition of hyperactive children
Psychopharmacol.Bull. 12 13-15 (1976)

McNUTT,B.A.; R.A.BOILEAU and M.N.COHEN: The effects of long--term stimulant medication on the growth and body composition of hyperactive children
Psychopharmacol.Bull. 13 36-38 (1977)

MELLO,N.K.: Behavioral toxicology: A developing discipline
Fed.Proc. 34 1832-34 (1975)

MEYER,O. a. E. HANSEN: Behavioral and developmental effects of butylated hydroxytoluene dosed to rats in utero and in the lactation period
Toxicology 16 247-58 (1980)

MEYER-PROBST,B. and T.VEHRESCHILD: Zur Beeinflussung der Konzentrationsschwäche bei hyperkinetischen Kindern mit Aponeuron
Psychiatr.Neurol.Med.Psychol. 28 491-99 (1976)

MICHAELSON,I.A. and M.W.SAUERHOFF: Lead induced brain dysfunction in the young rat
Pharmac. 15 161 (1973)

MICHAELSON,I.A. and M.W.SAUERHOFF: An improved model of lead-induced brain dysfunction in the suckling rat
Toxicol.Appl.Pharmacol. 28 88-96 (1974)

MIKKELSEN,H.; J.C.LARSEN a. F.TARDING: Hypersensitivity reaction to food colours with special reference to the natural colour Annatto extract (butter-colour)
pp. 141-43
in: LEONARD,B.J.(ed.):Toxicological Aspects of Food Safety
Arch.Toxicol., Suppl. 1
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg (1978)

MILES,G.H.: Telemetering techniques for periodicity studies
Ann.N.Y.Acad.Sci. 98 858-65 (1962)

MILLER,J.S.: The diet wasn't controlled
Pediatrics 61 326-27 (1978)

MILLICHAP,J.G.; F.AYMAT; L.H.STURGIS; K.W.LARSEN a. R.A. EGAN: Hyperkinetic behavior and learning disorders
Am.J.Dis.Child. 116 235-44 (1968)

MILLICHAP,J.G.: Efficacy, therapeutic regimens of drugs to control hyperkinesis in children with minimal brain dysfunction reported from trials
The Blue Sheet 15 S5-S11 (1972)

MILLICHAP,J.G.: Drugs in management of minimal brain dysfunction
Ann.N.Y.Acad.Sci. 205 321-34 (1973)

MILLICHAP,J.G.: The hyperactive child
Practitioner 217 61-65 (1976)

MILLMAN,M.; M.B.CAMPBELL; K.L.WRIGHT and A.JOHNSTON: Allergy and learning disabilities in children
Ann.Allergy 36 149-60 (1976)

MINDE,K.; G.WEBB and D.SYKES: Studies on the hyperactive child VI: Prenatal and paranatal factors associated with hyperactivity
Dev.Med.Child Neurol. 10 355-63 (1968)

MINDE,K.: Katamnestische Untersuchungen hyperaktiver Kinder
pp. 144-151
in: DOOSE,H.(Hrsg.): Aktuelle Neuropädiatrie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

MINDE,K.K.: The hyperactive child
Can.Med.Assoc.J. 112 130-31 (1975)

MINDE,K.K. and N.J.COHEN: Hyperactive children in Canada and Uganda
J.Am.Acad.Child Psychiatry 17 476-87 (1978)

MIRA,M. and C.A.REECE: Medical management of the hyperactive child pp. 47-76
in: FINE,M.J.: Principles and Techniques of Intervention with Hyperactive Children
Charles C.Thomas Publ., Illinois, USA (1977)

MITCHELL,R.; B.HODGSON and L.BERNSTEIN: National Hyperactivity Association
Med.J.Aust. 2 568 (1978)

MONTAGU,J.D. and L. SWARBRICK: Effect of amphetamines in hyperkinetic children: stimulant of sedative? A pilot study
Dev.Med.Child Neurol. 17 293-98 (1975)

MOROSS,G.G. and G.I.KAUFMAN: Activity monitor for small animals
Physiol.Behav. 16 493-95 (1976)

MORRISON,J.R. and M.A.STEWART: A family study of the hyperactive child syndrome
Biol.Psychiatry 3 189-95 (1971)

MORRISON,M.: The Feingold diet
Science 199 (4331) 840 24.Febr. (1978)

MOSKOWITZ,M.A. and R.J.WURTMAN: Catecholamines and neurologic diseases (First of two parts)
N.Engl.J.Med. 293 274-80 (1975a)

MOSKOWITZ,M.A. and R.J.WURTMAN: Catecholamines and neurologic diseases (Second of two parts)
N.Engl.J.Med. 293 332-36 (1975b)

MULLENIX,P.: Effect of lead on spontaneous behavior pp. 211-20
in: NEEDLEMAN,H.L.(ed.): Low Level Lead Exposure : The Clinical Implications of Current Research
Raven Press, New York (1980)

MUNDL,W.J.: Activity of small animals measured with accelerometer
Med.Biol.Eng. 4 209-12 (1966)

MURPHREE,O.D. and J.B.JOHNSON: An inexpensive activity measuring device for small animals
Pavlov J.Biol.Sci. 9 169-71 (1974)

MOSCH,H.R.; M.BORNHAUSEN; H.KRIEGEL and H.GREIM: Methylmercury chloride induces learning deficits in prenatally treated rats
Arch.Toxicol. 40 103-09 (1978)

MOSCHEN,J.: Registrierung des Bewegungsverhaltens und der Körpertemperatur von Ratten
Dissertation, Klinik für kleine Klauentiere und forensische Medizin und Ambulatorische Klinik der Tierärztlichen Hochschule Hannover (1978)

MYER,J.S. and R.T.WHITE: Aggressive behavior in the rat
Anim.Behav. 13 430-33 (1965)

NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON HYPERKINESIS AND FOOD ADDITIVES: Report to the Nutrition Foundation
Nutrition Foundation, New York June,1 (1975)

NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON HYPERKINESIS AND FOOD ADDITIVES: Statement summarizing research findings on the issue of the relationship between food-additive-free diets and hyperkinesis in children
June (1977)

NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON HYPERKINESIS AND FOOD ADDITIVES: FINAL Report: Summary of Research
The Nutrition Foundation Inc.,New York (1980)

NEAL,B.: Feingold diet
Aust.Fam.Physician 8 93-95 (1979)

NELSON : Textbook of Pediatrics
W.B.Saunders Company, Philadelphia/London/Toronto (1979)

NELSON,M.F.; H.F.PICON and L.D.LYTLE: Maternal meal quality alters fetal rat brain serotonin concentrations
Life Sci. 28 231-37 (1981)

NEWBERNE,P.M.and R.G.McCONNELL: Special problems in assessing the toxicity of major dietary components
pp. 185-232
in: GALLI,C.L.; R.PAOLETTI and G.VETTORAZZI (eds.): Chemical Toxicology of Food
Elsevier/Noth-Holland Biomedical Press, Amsterdam/New York/Oxford (1978)

NEY,P.G.: Four types of hyperkinesis
Can.Psychiatr.Assoc.J. 19 543-50 (1974)

NIEUWENHUYS,R.; J.VOOGD und CHR.VAN HUIJZEN: Das Zentralnervensystem des Menschen
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York (1980)

NISSEN,G.: Das hyperkinetische Kind
Der Kinderarzt 3 393-94 (1972)

NISSEN,G.: Das hyperkinetische Syndrom im Kindesalter
Monatsschr.Kinderheilk. 122 790-93 (1974)

NISSEN,G.: Verhaltensstörungen bei Kindern und Möglichkeiten ihrer medikamentösen Behandlung pp. 230-42
in: BIRKMAYER,W.(Hrsg.): Anfall - Verhalten - Schmerz
Verlag Hans Huber, Bern/Stuttgart/Wien (1976)

NISSEN,G.: Behandlungsmöglichkeiten kindlicher Verhaltensstörungen
Med.Welt 29 1358-61 (1978)

NOID,H.E.; T.W.SCHULZE and R.K.WINKELMANN: Diet plan for patients with salicylate-induced urticaria
Arch.Dermatol. 109 866-69 (1974)

NOMURA,Y.; K.OKI and T.SEGAWA: Pharmacological characterization of central α-adrenoceptors which mediate clonidine-induced locomotor hypoactivity in the developing rat
Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 311 41-44 (1980)

NON-COMPLIANCE ist teuer!
Prakt. Arzt 14 1834-39 (1980)

NOONAN,J.E.a.H.MEGGOS: Synthetic food colors pp.339-83
in: FURIA,T.E.(ed.): CRC Handbook of Food Additives, 2n Edition, Vol. II
CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida (1980)

NORTON,S.; B.CULVER and P.MULLENIX: Measurement of the effects of drugs on activity of permanent groups of rats
Psychopharmacol.Commun. 1 131-38 (1975a)

NORTON,S.: Toxicology of the central nervous system pp. 151-69
in: CASARETT,L.J. a. J.DOULL (eds.): Toxicology : The Basis Science of Poisons
Mac Millan, New York (1975b)

NORTON,S.; P.MU LLENIX and B.CULVER: Comparison of the structure of hyperactive behavior in rats after brain damage from X-irradiation, carbon monoxide and pallidal lesions
Brain Res. 116 49-67 (1976)

OBERLEAS,D.; D.F.CALDWELL and A.S.PRASAD: Trace elements and behavior
Int.Rev.Neurobiol., Suppl. 1 83-103 (1972)

ÖGREN,S.O.: Motor activity measured with a new activity meter
Science Tools 17 65-66 (1970)

OGILVIE,D.M.: Sublethal effects of lead acetate on the Y-maze performance of albino mice (Mus musculus L.)
Can.J.Zool. 55 771-75 (1977)

OHASHI,M.; S.KURISU; H.IMAI and H.MURAKAMI: Inexpensive digital recorder for measuring the activity of mice
Physiol.Behav. 13 321-25 (1974)

O'LEARY,K.D.; A.ROSENBAUM and P.C.HUGHES: Fluorescent lighting: a purported source of hyperactive behavior
J.Abnorm.Child Psychol. 6 285-89 (1978a)

O'LEARY,K.D.; A.ROSENBAUM and P.C.HUGHES: Direct and systematic replications: a rejoinder
J.Abnorm. Child Psychol. 6 295-97 (1978b)

O'LEARY,K.D.: Pills or skills for hyperactive children
J.Appl.Behav.Anal. 13 191-204 (1980)

O'LEARY,S.G. and W.E.PELHAM: Behavior therapy and withdrawal of stimulant medication in hyperactive children
Pediatrics 61 211-17 (1978)

OLIVIER,B.: Behavioral functions of the medial hypothalamus in the rat
Naturwissenschaftliche Doktorarbeit, Rijks-Universität Groningen (1977)

OLNEY,J.W. and O.L.HO: Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate aspartate or cysteine
Nature 227 609-11 (1970)

OLSON,K.L.: Effects of chronic pre- and postnatal exposure to pesticides on the behavior and learning ability in rats
Ph.D.Thesis, University of Wisconsin, Madison (1977)

OLSON,K.L.; G.M.BOUSH and F.MATSUMARA: Behavioral effects of perinatal exposure of chlordimeform in rats
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 20 760-68 (1978)

OLSON,K.L.; F.MATSUMARA and G.M.BOUSH: Behavioral effects on juvenile rats from perinatal exposure to low levels of toxaphene, and its toxic components, Toxicant A and Toxicant B
Arch.Environ.Contam.Toxicol. 9 247-57 (1980)

O'MALLEY,J.E. and L.E.EISENBERG: The hyperkinetic syndrome pp. 95-103
in: WALZER,S. and P.H.WOLFF (eds.): Cerebral Dysfunction in Children
Grune and Stratton, New York (1973)

OMENN,G.S.: Genetic approaches to the syndrome of minimal brain dysfunction
Ann.N.Y.Acad.Sci. 205 212-22 (1973)

ONDREIČKA,R.; J.KORTUS and E.GINTER: Aluminium, its absorption, distribution, and effects on phosphorus metabolism pp. 293-305
in: SKORYNA,S.C. and D.WALDRON-EDWARD (eds.): Intestinal Absorption of Metal Ions, Trace Elements and Radionuclides
Pergamon Press Inc., Oxford (1971)

ORDÓÑEZ,L.A.: Control of the availability to the brain of folic acid, vitamin B12 and choline pp. 205-48
in: WURTMAN,R.J. and J.J.WURTMAN: Nutrition and the Brain, Vol. 1
Raven Press, New York (1977)

ORR,R.: Hyperactive children
Nursing Care 9 24-26 (1976)

OSBORNE,G.L.; W.F.CAUL and K.FERNANDEZ: Behavioral effects of prenatal ethanol exposure and differential early experience in rats
Pharmac.Biochem.Behav. 12 393-401 (1980)

OTTO,F.J. und K.H.ROHE: Die automatische Registrierung und Analysierung der motorischen Aktivität kleiner Versuchstiere
Z.Versuchstierkde. 9 265-74 (1967)

OVERMANN,S.R.: Behavioral effects of asymptomatic lead exposure during neonatal development in rats
Toxicol.Appl.Pharmacol. 41 459-71 (1977)

PAGE,J.G.; J.E.BERNSTEIN; R.S.JANICKI and F.A.MICHELLI: A multi-clinic trial of pemoline in childhood hyperkinesis pp. 98-124
in: CONNERS,C.K.(ed.): Clinical Use of Stimulant Drugs in Children
Excerpta Medica, Amsterdam (1974a)

PAGE,J.G.; R.S.JANICKI; J.E.BERNSTEIN; C.F.CURRAN and F.A. MICHELLI: Pemoline (Cylert®) in the treatment of childhood hyperkinesis
J.Learn.Disabil. 7 498-503 (1974b)

PARDRIDGE,W.M.: Regulation of amino acid availability to the brain pp. 141-204
in: WURTMAN,R.J. and J.J.WURTMAN (eds.): Nutrition and the Brain, Vol.1
Raven Press, New York (1977)

PASQUARIELLO,P.S.: Current thoughts on the hyperkinetic syndrome of childhood
Int.J.Dermatol. 18 383-85 (1979)

PATERNITE,C.E. and J.LONEY: Childhood hyperkinesis: relationships between symptomatology and home environment
pp. 105-41
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

PAULSEN,K.; V.J.ADESSO and J.J.PORTER: DDT: Effects on maternal behavior
Bull.Psychon.Soc. 5 117-19 (1975)

PEACOCK,L.J.; M.H.HODGE and R.K.THOMAS: Ultrasonic measurement and automatic analysis of general activity in the rat
J.Comp.Physiol.Psychol. 62 284-88 (1966)

PEARSON,D.W.; G.CLARK and C.M.MOORE: Comparison of behavioral effects of various levels of chronic di-syston poisoning in rats pp. 871-72
in: Proceedings of the 77th Annual Convention of the American Psychological Association,
American Psychological Association Washington, D.C. (1969)

PETIT,C.: Theory on food dyes : Link to hyperkinetic kids
San Francisco Chronicle January 7, (1974)

PETRY,H.: Registrierung von Körperbewegungen bei Tieren mit Hilfe induzierter Spannungen
Z.Tierphysiol.Tierernähr.Futtermittelkd. 26 299-303 (1970)

PICKENHAIN,L. und F.KLINGBERG: Hirnmechanismen und Verhalten - Elektrophysiologische und Verhaltensuntersuchungen an der Ratte
Reihe: Abhandlungen aus dem Gebiet der Hirnforschung und Verhaltensphysiologie Band 2
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1969)

PICKENS,R.: Behavioral Pharmacology : A brief history
pp. 229-57
in: THOMPSON,T. and P.B.DEWS: Advances in Behavioral Pharmacology, Vol. 1
Academic Press, New York (1977)

PINCUS,J.H. and G.J.TUCKER: Behavioral Neurology
Oxford University Press, New York 2.Aufl. (1978)

PILGRIM,F.J.; L.M.ZABARENKO and R.A.PATTON: The role of amino acid supplementetion and dietary protein level in serial learning performance of rats
J.Comp.Physiol.Psychol. 44 26-36 (1951)

PIZZI,W.J.and J.E.BARNHART: Effects of monosodium glutamate on somatic development, obesity and activity in the mouse
Pharmac.Biochem.Behav. 5 551-57 (1976)

POE,E.; C.F.POE and K.F.MUENZINGER: The effect of vitamin deficiency upon the acquisition and retention of the maze habit in the white rat
J.Comp.Psychol. 27 211-14 (1939)

PÖLDINGER,W. und G.GANDER (Hrsg.): Psychopharmaka in der Praxis
Editiones 'Roche' Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen (1979)

POLLITT,E. and R.L.LEIBEL: Iron deficiency and behavior
J.Pediatr. 88 372-81 (1976)

PORGES,S.W.; G.F.WALTER; R.J.KORB and R.L.SPRAGUE: The influences of methylphenidate on heart rate and behavioral measures of attention in hyperactive children
Child Dev. 46 727-33 (1975)

PORGES,S.W. and K.M.SMITH: Defining hyperactivity : Psychophysiological and Behavioral Strategies pp.75-104
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children : The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

PORTER,P.B.; A.C.GRIFFIN and C.P.STONE: Behavioral assessment of glutamic acid metabolism with observations on pyridoxine and folic acid deficiencies
J.Comp.Physiol.Psychol. 44 543-50 (1951)

POST,E.M.; M.G.YANG; J.A.KING and V.L.SANGER: Behavioral changes of young rats force-fed methyl mercury chloride
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 143 1113-16 (1973)

PRADHAN,S.N. and J.F.LYNCH: Behavioral changes in adult rats treated with monosodium glutamate in the neonatal stage
Arch.Int.Pharmacodyn. 197 301-04 (1972)

PRAML,G.J. und J.EICHMEIER: Anlage zur prozessorunterstützten Registrierung der Motilität von Versuchstieren
Biomed.Tech. 23 47-51 (1978)

PRATT,O.: Adequate Nutrition of the developing brain
pp. 21-55
in: KOROBKIN,R. and C.GUILLEMIRAULT (eds.): Advances in Perinatal Neurology, Vol. I
Spectrum Publications Medical and Scientific Books, New York/London (1979)

PRINZ,R.J.; W.A.ROBERTS and E.HANTMAN: Dietary correlates of hyperactive behavior in children
J.Consult.Clin.Psychol. 48 760-69 (1980)

PRIOR,M.R. and A.V.SANSON: Classification of hyperactive children
Med.J.Aust. 1 375-76 (1980)

PYCK,K. and P.BAINES: The influence of drugs on minimal brain dysfunction
Adv.Biol.Psychiat. Vol. 1 pp.68-83 (1978)

PYCOCK,C.J. and R.W.HORTON: Dopamine-dependent hyperactivity in the rat following manipulation of GABA mechanisms in the region of the nucleus accumbens
J.Neural Transm. 45 17-33 (1979)

QUINN,P.O. and J.L.RAPOPORT: Minor physical anomalies and neurologic status in hyperactive boys
Pediatrics 53 742-47 (1974)

QUINN,P.O. and J.L.RAPOPORT: One-year follow-up of hyperactive boys treated with imipramine or methylphenidate
Am.J.Psychiatry 132 241-45 (1975)

QUINN,P.O.: Hyperkinesis: opinions vary on cause and treatment
Mod.Med. 46 82-92 April 15 , (1978)

RABINOVITCH,M.S. and H.ENGER ROSVOLD: A closed-field intelligence test for rats
Can.J.Psychol. 5 122-28 (1951)

RADCLIFFE,G.J. and J.W.SHELTON: Molecular coding of maze learning: demonstration by bioassay
Experientia 30 1284-86 (1974)

RAHMANN,H.: Neurobiologie
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart (1976)

RAJALAKSHMI,R.; K.R.GOVINDARAJAN and C.V.RAMAMRISHNAN: Effect of dietary protein content on visual discrimination learning and brain biochemistry in the albino rat
J.Neurochem. 12 261-71 (1965)

RAJALAKSHMI,R.: Effects of nutritional deficiencies on the compositionand metabolic activity of the brain in the rat pp.139-56
in: BRAZIER,M.A.B.(ed.): Growth and Development of the Brain
Raven Press, New York (1975)

RANDRUP,A. and I.MUNKVAD: Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man
Psychopharmacology 11 300-310 (1967)

RAPOPORT, J.L.; I.T.LOTT; D.F.ALEXANDER and A.U.ABRAMSON: Urinary noradrenaline and playroom behaviour in hyperactive boys
Lancet 2,2 1141 (1970)

RAPOPORT,J.L.;P.QUINN; N.SCRIBANU and D.L.MURPHY: Platelet serotonin of hyperactive school age boys
Br.J.Psychiatry 125 138-40 (1974a)

RAPOPORT,J.L.; P.O.QUINN and F.LAMPRECHT: Minor physical anomalies and plasma dopamine-β-hydroxylase activity in hyperactive boys
Am.J.Psychiatry 131 386-90 (1974b)

RAPOPORT,J.L.; P.O.QUINN; G.BRADBARD; K.D.RIDDLE and E. BROOKS: Imipramin and methylphenidate treatments of hyperactive boys
Arch.Gen.Psychiatry 30 789-93 (1974c)

RAPOPORT,J.L. and M.BENOIT: The relation of direct home observations to the clinical evaluation of hyperactive school age boys
J. Child Psychol.Psychiatry 16 141-47 (1975)

RAPOPORT,J.L.: Biological factors in hyperactivity
Psychopharmacol.Bull. 12 74 (1976)

RAPOPORT,J.L.; M.S.BUCHSBAUM; T.P.ZAHN; H.WEINGARTNER; C. LUDLOW and E,J.MIKKELSEN: Dextroamphetamine : Cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys
Science 199 560-63 (1978a)

RAPOPORT,J.L.; E.J.MIKKELSEN; M.H.EBERT; G.L.BROWN; V.K.WEISE and I.J.KOPIN: Urinary catecholamines and amphetamine exretion in Hyperactive and normal boys
J.Nerv.Ment.Dis. 166 731-37 (1978b)

RAPOPORT,J.L.; P.O.QUINN; C.BURG and L.BARTLEY: Can hyperactives be identified in infancy? pp.103-115
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children : Etiology, Measurement, and Treatment Implications
University Park Press, Baltimore (1979)

RAPOPORT,J.L.: The "real" and "ideal" management of stimulant drug treatment for hyperactive children: Recent findings and a report from clinical practice pp.247-58
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children : The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

RAPP,D.J.: Food allergy treatment for hyperkinesis
J.Learn.Disabil. 12 608-16 (1979)

RASTOGI,R.B.; Z.MERALI and R.L.SINGHAL: Cadmium alters behaviour and the biosynthetic capacity for catecholamines and serotonin in neonatal rat brain
J.Neurochem. 28 789-94 (1977)

READ,M.S.: Behavioral correlate of malnutrition pp. 335-353
in: BRAZIER,M.A.B.(ed.): Growth and Development of the Brain
Raven Press, New York (1975)

REED,J.D.: Spontaneous activity of animals - A review of literature since 1929
Psychol.Bull. 44 393-412 (1947)

REICHARD,C.C. and S.T.ELDER: The effects of caffeine on reaction time in hyperkinetic and normal children
Am.J.Psychiatry 134 144-48 (1977)

REITER,L.; G.TALENS and D.WOOLLEY: Acute and subacute parathion treatment: effects on cholinesterase activities and learning in mice
Toxicol.Appl.Pharmacol. 25 582-88 (1973)

REITER,L.W.; G.E.ANDERSON; J.W.LASKEY and D.F.CAHILL: Developmental and behavioral changes in the rat during chronic exposure to lead
Environ.Health Perspect. 12 119-23 (1975)

REITER,L.: Behavioral toxicology: Effects of early postnatal exposure to neurotoxins on development of locomotor activity in the rat
J.Occup.Med. 19 201-04 (1977a)

REITER,L.; K.KIDD; G.LEDBETTER; L.E.GRAY and N.CHERNOFF: Comparative Behavioral Toxicology of Mirex and Kepone in the rat
Toxicol.Appl.Pharmacol. 41 143 (1977b)

REITER,L.W. and R.C.MACPHAIL: Motor activity: A survey of methods with potentional use in toxicity testing
Neurobehav.Toxicol. 1, Suppl. 1 53-66 (1979)

REMSCHMIDT,H.: Zur Frage der psychotropen Wirkung von Carbamazepin bei Nicht-Epilepsiekranken pp. 252-57
in: BIRKMAYER,W.(Hrsg.): Anfall - Verhalten - Schmerz
Verlag Hans Huber, Bern/Stuttgart/Wien (1976)

RENSHAW,D.C.: The Hyperactive Child
Nelson-Hall, West Jackson, Chicago (1974)

REYNOLDS,G.S. and P.van SOMMERS: Effects of ethyl alcohol on avoidance behavior
Science 132 42-43 (1960)

RIETH,H.J.: A behavioral approach to the management of hyperactive behavior pp. 77-114
in: FINE,M.J.: Principles and Techniques of Intervention with Hyperactive Children
Charles C. Thomas Publ., Illinois, USA (1977)

RIDER,A.A. and M.SIMONSON: The relationships between maternal diet, birth weight, and behavior of the offspring in the rat
Nutr.Rep.Int. 10 19-24 (1974)

RILEY,E.P.; E.A.LOCHRY and N.R.SHAPIRO: Lack of response inhibition in rats prenatally exposed to alcohol
Psychopharmacology 62 47-52 (1979)

RILEY,E.P.; E.A.LOCHRY and N.R.SHAPIRO: Alcohol-induced behavioral teratogenesis: An animal model pp. 393-99
in: ERIKSSON,K.; J.D.SINCLAIR and K.KIIANMAA (eds.): Animal Models in Alcohol Research
Academic Press, London (1980)

ROBBINS,T. and S.D.IVERSEN: A dissociation of the effects of d-amphetamine on locomotor activity and exploration in rats
Psychopharmacology 28 155-64 (1973)

ROBBINS,T.W.: a critique of the methods available for the measurement of spontaneous motor activity pp. 37-82
in: IVERSEN,I.L.; S.D.IVERSEN and S.H.SNYDER (eds.): Handbook of Psychopharmacology
Vol. 7: Principles of Behavioral Pharmacology
Plenum Press, New York (1977)

ROBBINS,T.W. and B.J.SAHAKIAN: "Paradoxical" effects of psychomotor stimulant drugs in hyperactive children from the standpoint of behavioral pharmacology
Neuropharmacology 18 931-50 (1979)

ROBERTS,B.: A computerized diagnostic evaluation of a psychiatric problem
Am.J.Psychiatry 137 12-15 (1980)

ROBERTS,H.R.: Food Additives pp. 239-293
in: ROBERTS,H.R.(ed.): Food Safety
John Wiley and Sons, Inc., New York (1981)

ROBERTSON,R.T.; J.A.MAJKA; C.P.PETER and D.L.BOKELMAN: Effects of prenatal exposure to chlorpromazine on postnatal development and behavior of rats
Toxicol.Appl.Pharmacol. 53 541-49 (1980)

ROBINSON,R.: Taxonomy and genetics pp. 37-54
in: BAKER,H.J.; J.R.LINDSEY and S.H.WEISBROTH (eds.): The Laboratory Rat Vol. I : Biology and Diseases
Academic Press, Inc., New York (1979)

ROCHE,A.F.; R.S.LIPMAN; J.E.OVERALL and W.HUNG: The effects of stimulant medication on growth of hyperkinetic children
Pediatrics 63 847-50 (1979)

ROGERS,A.E.: Nutrition pp. 123-152
in: BAKER,H.J.; J.R.LINDSEY and S.H.WEISBROTH (eds.): The Laboratory Rat
Vol. I : Biology and Diseases
Academic Press, Inc., New York (1979)

ROHLES,F.H.: Operant methods in space technology pp.677-717
in: HONIG,W.K. (ed.): Operant Behavior: Areas of Research and Application
Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey (1966)

ROSE,T.L.: The functional relationship between artificial food colors and hyperactivity
J.Appl.Behav.Anal. 11 439-46 (1978)

ROSEN,A.J.; M.E.COHEN and L.PIEKEN: dl-Alpha Tocopherol acedate and instrumental conditioning in the rat
Nutr.Rep.Int. 6 181-86 (1972)

ROSIVAL,L.; R.ENGST und A.SZOKOLAY (Hrsg.): Fremd- und Zusatzstoffe in Lebensmitteln
VEB Fachbuchverlag, Leipzig (1978)

ROSS,D.M. and S.A.ROSS: Hyperactivity : Research, Theory, and Action
John Wiley and Sons, New York (1976)

ROSVOLD,H.E. and A.F.MIRSKY: The closed field intelligence test for rats adapted for water-escape motivation
Can.J.Psychol. 8 10-16 (1954)

ROUTH,D.K.: Developmental and social aspects of hyperactivity pp. 55-73
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children : The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

ROWE,K.S.; I.J.HOPKINS; B.C.LYNCH and P.M.LOUGHNAN: Artificial food colourings and hyperkinesis
7th International Congress of Pharmacology, Paris, July 16-21, 1978
Pergamon Press Ltd., Oxford, England (1978)

ROY-FEILER,B. und TH.STARZINSKI: Die Behandlung des hyperkinetischen Syndroms der Kindheit mit phosphatarmer Diät (unveröffentlicht)
Manuskript vorgetragen am BGA Berlin Dezember (1978)

ROYCE,J.R.: On the construct validity of open-field measures
Psychol.Bull. 84 1098-1106 (1977)

RUMLER,W.; K.-H.RISCHE und U.SITKA: Ein Gerät zur Registrierung von Bewegungen
Z.Med.Labortech. 17 15-18 (1976)

RUSSELL,D.G.: Food additives and hyperactivity
Med.J.Aust. 2 661 (1976)

RUTTER,M.; S.LEBOVICI; L.EISENBERG; A.V.SNEZNEOSKIJ; R.SADOUN; E.BROOKE and T.-Y.LIN: A tri-axial classification of mental disorders
J.Child Psychol.Psychiatry 10 41-61 (1969)

SACCAR,C.L.: Drug therapy in the treatment of minimal brain dysfunction
Am.J.Hosp.Pharm. 35 544-52 (1978)

SAFER,D.J.; R.ALLEN; E.BARR: Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs
N.Engl.J.Med. 287 217-20 (1972)

SAFER,D.J.; R.P.ALLEN: Factors influencing the suppressant effects of two stimulant drugs on the growth of hyperactive children
Pediatrics 51 660-67 (1973)

SAFER,D.J. and R.P.ALLEN: Side effects from long-term use of stimulants in children
Int.J.Ment.Health 4 105-18 (1975a)

SAFER,D.J.; R.P.ALLEN and E.BARR: Growth rebound after termination of stimulant drugs
J.Pediatr. 86 113-16 (1975b)

SAFER,D.J. and R.P.ALLEN: Hyperactive Children : Diagnosis and Management
University Park Press, Baltimore (1976)

SALETU,B.; M.SALETU; J.SIMEON; G.VIAMONTES and T.M.ITIL: Comparative symptomatological and evoked potential studies with d-amphetamine, thioridazine, and placebo in hyperkinetic children
Biol.Psychiatry 10 253-75 (1975)

SALKIND,N.J. and J.P.POGGIO: The measurement of hyperactivity: trends and issues pp. 244-68
in: FINE,M.J.: Principles and Techniques of Intervention with Hyperactive Children
Charles C.Thomas Publ., Illinois, USA (1977)

SALZMAN,L.K.: Allergy testing, psychological assessment and dietary treatment of the hyperactive child syndrome
Med.J.Aust. 2 248-51 (1976a)

SALZMAN,L.K.: Food additives and hyperactivity
Med.J.Aust. 2 582 (1976b)

SANDBERG,S.T.; M.RUTTER and E.TAYLOR: Hyperkinetic disorder in psychiatric clinic attenders
Dev.Med.Child Neurol. 20 279-99 (1978)

SANDOVAL,J.; N.M.LAMBERT and D.SASSONE: The identification and labeling of hyperactivity in children: an interactive model pp. 145-171
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children : The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

SANDSTEAD,H.H.; G.J.FOSMIRE; J.M.McKENZIE and E.S.HALAS: Zinc deficiency and brain development in the rat
Fed.Proc. 34 86-88 (1975)

SANDSTEAD,H.H.; G.J.FOSMIRE; E.S.HALAS; R.A.JAKOB; D.A.STROBEL and E.O.MARKS: Zinc deficiency: Effects on brain and behavior of rats and rhesus monkeys
Teratology 16 229-34 (1977)

SATTERFIELD,J.H. and M.E.DAWSON: Electrodermal correlates of hyperactivity in children
Psychophysiology 8 191-97 (1971)

SATTERFIELD,J.H.; D.P.CANTWELL; R.E.SAUL and A.YUSIN: Intelligence, academic achievement, and EEG abnormalities in hyperactive children
Am.J.Psychiatry 131 391-95 (1974a)

SATTERFIELD,J.H.; D.P.CANTWELL and B.T.SATTERFIELD: Pathophysiology of the hyperactive child syndrome
Arch.Gen.Psychiatry 31 839-44 (1974b)

SATTERFIELD,J.H.; D.P.CANTWELL and B.T.SATTERFIELD: Multimodality treatment : A one-year follow-up of 84 hyperactive boys
Arch.Gen.Psychiatry 36 965-74 (1979a)

SATTERFIELD,J.H.; D.P.CANTWELL; A.SCHELL and T.BLASCHKE: Growth of hyperactive children treated with methylphenidate
Arch.Gen.Psychiatry 36 212-17 (1979b)

SAUERHOFF,M.W. and I.A.MICHAELSON: Hyperactivity and brain catecholamines in lead-exposed rats
Science 182 1022-24 (1973)

SCARPELLI,E.M.: Maternal nutritional deficiency and intelligence of the offspring (Thiamine and Iron)
J.Comp.Physiol.Psychol. 52 536-39 (1959)

SCHAIN,R.J. and C.L.REYNARD: Observations on effects of a central stimulant drug (methylphenidate) in children with hyperactive behavior
Pediatrics 55 709-16 (1975)

SCHECHTER,M.D.: Caffeine potentation of amphetamine: Implications for hyperkinesis therapy
Pharmac.Biochem.Behav. 6 359-61 (1977)

SCHEID,W.: Lehrbuch der Neurologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1980)

SCHENCK,P.E.; A.KOOS SLOB and J.J.VAN DER WERFF TEN BOSCH: Locomotor activity and social behavior of old rats after preweaning undernutrition
Dev.Psychobiol. 11 205-12 (1978)

SCHETTLER,G.(Hrsg.): Innere Medizin
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 5.Aufl. (1980)

SCHINDEL,L.: Die Bedeutung des Placebo für die klinisch-therapeutische Forschung
Arzneim.-Forsch. 15 936-40 (1965)

SCHMIDT,L.: 5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin - ein zentral erregender Stoff
Arneim.-Forsch. 6 423-26 (1956)

SCHMIDT,M.H.: Das hyperkinetische Syndrom im Kindesalter
Z.Kinder-Jugendpsychiat. 3 250-69 (1973)

SCHNACKENBERG,R.C.: Caffeine as a substitute for schedule II stimulants in hyperkinetic children
Am.J.Psychiatry 130 796-98 (1973)

SCHNACKENBER,R.C.: Caffeine therapy for hyperkinetic children
Curr.Psychiatr.Ther. 15 39-44 (1975)

SCHORMÜLLER,J.: Lehrbuch der Lebensmittelchemie
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg (1974)

SCHRAG,P. and D.DIVOKY: The Myth of the Hyperactive Child
Pantheon Books, Inc., New York (1975)

SCHREIER,K.(Hrsg.): Die angeborenen Stoffwechselanomalien: Grundlagen, Klinik, Therapie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2.Aufl. (1979)

SCHULER,E.: Motilitäts-Registrierung an Mäusen mit Hilfe einer neu entwickelten Registrier-Apparatur
Arzneim.-Forsch. 10 959-60 (1960)

SCHULTE,F.J.: Current consepts in minimal brain dysfunction
JAMA 217 1237-38 (1971)

SCHUSTER,C.R. and R.L.BALSTER: The discriminative stimulus properties of drugs pp. 85-138
in: THOMPSON,T. and P.B.DEWS: Advances in Behavioral Pharmacology, Vol. 1
Academic Press, New York (1977)

SECOND International Caffeine Workshop
Nutr.Rev. 38 196-200 (1980)

SEILER,N.; L.DEMISCH und H.SCHNEIDER: Biochemie und Funktion biogener Amine im Zentralnervensystem
Angew.Chem 83 53-69 (1971)

SENGBUSCH,P.von: Molekular- und Zellbiologie pp. 522-31
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg (1979)

SERGEANT,J.A.; R.VAN VELTHOVEN and A.VIRGINIA: Hyperactivity, impulsivity and reflectivity:an examination of their relationship and implications for clinical child psychology
J.Child Psychol.Psychiatry 20 47-60 (1979)

SHAFFER,D. and L.GREENHILL: A critical note on the predictive validity of "the hyperkinetic syndrome"
J.Child Psychol.Psychiatry 20 61-72 (1979)

SHAPIRA,Y.A.; M.H.JONES and S.P.SHERMAN: Abnormal eye movements in hyperkinetic children with learning disability
Neuropaediatrie 11 36-44 (1980)

SHAPIRO,A.K.: Placebo effects in psychotherapy and psychoanalysis
J.Clin.Pharmacol. 10 73-78 (1970)

SHAYWITZ,B.A. and R.D.YAGER: An experimental model of minimal brain dysfunction (MBD) in developing rats - "Threshold" brain dopamine concentrations after 6-hydroxydopamine (6-OHDA)
Pediatr.Res. 9 385 (1975)

SHAYWITZ,B.A.; D.J.COHEN and M.B.BOWERS: CSF monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction : Evidence for alteration of brain dopamine
J.Pediatr. 90 67-71 (1977)

SHAYWITZ,B.A.; J.R.GOLDENRING and R.S.WOOL: The effects of chronic administration of food colorings on activity levels and cognitive performance in normal and hyperactive developing rat pups
Ann.Neurol. 4 196 (1978)

SHAYWITZ,B.A.; J.R.GOLDENRING and R.S.WOOL: Effects of chronic administration of food colorings on activity levels and cognitive performance in developing rat pups treated with 6-hydroxydopamine
Neurobehav.Toxicol. 1 41-47 (1979)

SHAYWITZ,S.E.; D.J.COHEN and B.A.SHAYWITZ: The biochemical basis of minimal brain dysfunction
J.Pediatr. 92 179-87 (1978)

SHEKIM,W.O.; H.DEKIRMENJIAN and J.L.CHAPEL: Urinary catecholamine metabolites in hyperkinetic boys treated with d-amphetamine
Am.J.Psychiatry 134 1276-79 (1977)

SHEKIM,W.O.; H.DEKIRMENJIAN and J.L.CHAPEL: Urinary MHPG excretion in the hyperactive child syndrome and the effects of dextroamphetamine
Psychopharmacol.Bull. 14 42-44 (1978)

SHEKIM,W.O.; H.DEKIRMENJIAN; J.L.CHAPEL; J.JAVAID and J.M. DAVIS: Norepinephrine metabolism and clinical response to dextroamphetamine in hyperactive boys
J.Pediatr. 95 389-94 (1979a)

SHEKIM,W.O. and J.L.CHAPEL: The hyperactive child - effects of d-Amphetamin
Hosp.Pract. 14 18 June (1979b)

SHETTY,T. and T.N.CHASE: Central monoamines and hyperkinesis of childhood
Neurology 26 1000-1002 (1976)

SHILLITO,E.E.: A method for recording the effect of drugs on the activity of small mammals over long periods of time
Br.J.Pharmacol. 26 248-55 (1966)

SHOUSE,M.N. and J.F.LUBAR: Physiological basis of hyperkinesis treated with methylphenidate
Pediatrics 62 343-51 (1978)

SIEGENTHALER,W.(Hrsg.): Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

SILBER,T.J.: Placebo therapy : the ethical dimension
JAMA 242 245-46 (1979)

SILBERGELD,E.K.: A lead-induced behavioral disorder
Life Sci. 13 1275-83 (1973a)

SILBERGELD,E.K. and A.M.GOLDBERG: Lead poisoning: An animal model of hyperactivity?
Pharmac. 15 181 (1973b)

SILBERGELD,E.K. and A.M.GOLDBERG: Cholinergic-aminergic interactions in lead-induced hyperactivity
Pharmac. 16 249 (1974a)

SILBERGELD,E.K. and A,M.GOLDBERG: Hyperactivity : A lead-induced behavior disorder
Environ.Health Perspect. 7 227-232 (1974b)

SILBERGELD,E.K. and A,M.GOLDBERG: Lead-induced behavioral dysfunction: an animal model of hyperactivity
Exp.Neurol. 42 146-57 (1974c)

SILBERGELD,E.K. and J.J.CHISHOLM: Lead poisoning: altered urinary catecholamine metabolites as indicators of intoxication in mice and children
Science 192 153-55 (1976)

SILBERGELD,E.K.: Neuropharmacology of Hyperkinesis pp.179-214
in: ESSMANN,W.B. and L.VALZELLI (eds.):
Current Developments in Psychopharmacology, Vol. 4
Spectrum Publications, Inc., New York (1977)

SILVERMAN,P.: Animal Behavior in the Laboratory
Chapman and Hall, London (1978)

SIMEON,J.; M.O'MALLEY; H.TRYPHONAS; D.GRAHAM; M.MASTRONARDI; S.SIMEON and J.GRIFFIN: Cromolyn DSG effects in hyperkinetic and psychotic children with allergies
Ann.Allergy 42 343-47 (1979)

SIMONSON,M. and B.F.CHOW: Maze studies on progeny of underfed mother rats
J.Nutr. 100 685-690 (1970)

SIMONSON,M.; J.K.STEPHAN; H.M.HANSON and B.F.CHOW: Open field studies in offspring of underfed mother rats
J.Nutr. 101 331-36 (1971)

SIMPSON,R.L.: Annotated bibliography pp. 269-310
in: FINE,M.J.: Principles and Techniques of Intervention with Hyperactive Children
Charles C. Thomas Publ., Illinois, USA (1977)

SINAIKO,R.J.: Hyperkinesis : Diet versus drugs
Hosp.Pract. 14 24 (1979)

SJÖDEN,P.-O. and U.SÖDERBERG: Sex-dependent effects of prenatal 2,4,5-trichlorophenoxy-acetic acid on rats open-field behavior
Physiol.Behav. 9 357-60 (1972)

SLEATOR,E.K.; A.von NEUMANN and R.L.SPRAGUE: Hyperactive children a continuous long-term placebo-controlled follow-up
JAMA 229 316-17 (1974a)

SLEATOR,E.K. and R.L.SPRAGUE: Dose effects of stimulants in hyperkinetic children
Psychopharmacol.Bull. 10 29-33 (1974b)

SLEATOR,E.K. and R.K.ULLMANN: Can the physician diagnose hyperactivity in the office?
Pediatrics 67 13-17 (1981)

SLOANE,H.N. and B.F.CHOW: Vitamin B6 Deficiency and the initial acquisition ob behavior
J.Nutr. 83 379-84 (1964)

SMART,J.L.; J.DOBBING; B.P.F.ADLARD; A.LYNCH and J.SANDS: Vulnerability of developing brain: Relative effects of growth restriction during the fetal and suckling periods on behavior and brain composition of adult rats
J.Nutr. 103 1327-38 (1973)

SMART,J.L.: Undernutrition and the development of brain and behavior pp. 1-33
in: BROWN,K. and S.J.COOPER: Chemical Influences on Behavior
Academic Press, London (1979)

SMIT,H.v.Z.: A capacitive method of measuring circadian activity in laboratory animals
Med.Biol.Eng. 12 831-36 (1974)

SMITH,D.W. (Hrsg.): Einführung in die klinische Pädiatrie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1980)

SMITH,K.U.: An improved stabilimeter method for recording activity in laboratory animals
J.Exp.Psychol. 27 89-93 (1940)

SNEAD,O.C.: Questions raised on monoamines in childhood hyperkinesis
Neurology 27 798-99 (1977)

SNYDER,S.H.; K.M.TAYLOR; J.T.COYLE and J.L.MEYERHOFF: The role of brain dopamine in behavioral regulation and the actions of psychotropic drugs
Am.J.Psychiatry 127 199-207 (1970)

SOBOTKA,T.J.: Behavioral effects of low doses of DDT
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 137 952-55 (1971)

SOBOTKA,T.J.; R.E.BRODIE and M.P.COOK: Behavioral and neuroendocrine effects in rats of postnatal exposure to low dietary levels of Maneb
Dev.Psychobiol. 5 137-48 (1972)

SOBOTKA,T.J.; M.P.COOK and R.E.BRODIE: Neonatal malnutrition: Neurochemical, hormonal and behavioral manifestations
Brain Res. 65 443-57 (1974a)

SOBOTKA,T.J. and M.P.COOK: Postnatal lead acetate exposure in rats: Possible relationship to minimal brain dysfunction
Am.J.Ment.Defic. 79 5-9 (1974b)

SOBOTKA,T.J.; M.P.COOK and R.E.BRODIE: Effects of perinatal exposure to methyl mercury on functional brain development and neurochemistry
Biol.Psychiatry 8 307-20 (1974c)

SOBOTKA,T.J.; R.E.BRODIE and M.P.COOK: Psychophysiologic effects of early lead exposure
Toxicology 5 175-91 (1975)

SOBOTKA,T.J.; R.E.BRODIE and S.L.SPAID: Tartrazin and the developing nervous system of rats
J.Toxicol.Environ.Health 2 1211-20 (1977)

SOBOTKA,T.J.: Update on studies of the relationship between hyperkinesis in children and food additives
FDA By-Lines No. 6 May (1979a)

SOBOTKA,T.J.; S.L.SPAID and R.E.BRODIE: Neurobehavioral teratology of caffeine exposure in rats
Neurotoxicology 1 403-416 (1979b)

SOLOMONS,G.: Drug therapy: initiation and follow-up
Ann.N.Y.Acad.Sci. 205 335-44 (1973)

SOMMER,S. und R.HOTOVY: Zur Differenzierung der zentralerregenden Wirkung von 2-Äthylamino-3-phenyl-norcamphan
Arneim.-Forsch. 11 969-72 (1961)

SOURKES,T.L.: Nutrients and the cofactors required for monoamine synthesis in nervous tissue pp. 266-99
in: WURTMAN,R.J. and J.J.WURTMAN (eds.): Nutrition and the Brain, Vol. 3
Raven Press, New York (1979)

SPEER,F.: Feingold diet versus allergic tension fatigue
Pediatrics 65 (6) 1198 (1980)

SPENCE,K.W.: Behavior Theory and Conditioning
Yale University Press, New Haven/London 5.Aufl.(1966)

SPRAGUE,R.L. and E.K.SLEATOR: Effects of psychopharmacologic agents on learning disorders
Pediatr.Clin.North Am. 20 719-35 (1973)

SPRAGUE,R.L.: Critical review of food additive studies
in: MATTHEWS,C.G.(Chair): Food Additives and Hyperkinesis. Symposium presented at the meeting of the American Psychological Association, Washington, D.C. September (1976)

SPRAGUE,R.L. and E.K.SLEATOR: Methylphenidate in hyperkinetic children: Differences in dose effects on learning and social behavior
Science 198 1274-76 (1977)

SPRAGUE,R.L.: Assessment of intervention pp. 217-229
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children : Etiology, Measurement and Treatment Implications
University Park Press, Baltimore (1979)

SPRING,C. and J.SANDOVAL: Food additives and hyperkinesis: A critical evaluation of the evidence
J.Learn.Disabil. 9 560-69 (1976a)

SPRING,C.; A.M.YELIN and L.GREENBERG: Effects of imipramine and methylphenidate on perceptual-motor performance of hyperactive children
Percept.Mot.Skills 42 459-70 (1976b)

SPYKER,J.M.: Behavioral teratology and toxicology pp.311-49
in: WEISS,B.and V.G.LATIES (eds.): Behavioral Toxicology
Plenum Press, New York (1975)

SPYKER,J.M. and D.L.AVERY: Neurobehavioral effects of prenatal exposure to the organophosphate Diazinon in mice
J.Toxicol.Environ.Health 3 989-1002 (1977)

SQUIBB,R.E. and R.L.SQUIBB: Effect of food toxicants on voluntary wheel running in rats
J.Nutr. 109 767-772 (1979)

STADA Arzneimittel AG
Persönl. Mitteil. (1979)

STARE,F.J.; E.M.WHELAN and M.SHERIDAN: Diet and hyperactivity: is there a relationship?
Pediatrics 66 521-25 (1980)

STEINHAUSEN,H.-Ch.: Das hyperkinetische Syndrom
Klin.Paediatr. 188 396-407 (1976)

STEPHENSON,P.S.: The hyperactive child: some misleading assumptions
Can.Med.Assoc.J. 113 764-69 (1975)

STEWART,C.N.; H.N.BHAGAVAN; D.B.COURSIN and K.DAKSHINAMURTI: Effect of biotin deficiency on escape and avoidance learning in rats
J.Nutr. 88 427-33 (1966)

STEWART,M.A.: Hyperactive children
Sci.Am. 222 94-98 (1970a)

STEWART,M.A.; B.T.THACH and M.R.FREIDIN: Accidental poisoning and the hyperactive child syndrome
Dis.Nerv.Syst. 31 403-07 (1970b)

STEWART,M.A. and S.W.OLDS: Raising a Hyperactive Child
Harper and Row, Publ., New York (1973)

STEWART,C.N.; D.B.COURSIN and H.N.BHAGAVAN: Avoidance behavior in vitamin B6 deficient rats
J.Nutr. 105 1363-70 (1975)

STINE,J.J.: Symptom alleviation in the hyperactive child by dietary modification: A report of two cases
Am.J.Orthopsychiatry 46 637-45 (1976)

STOCKNER,R.: Nervöse Kinder durch Lebensmittelfarbstoffe?
Ärztl.Praxis 32 Nr.41 1542 20.Mai (1980)

STOKES,J.D. and C.L.SCUDDER: The effect of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene on behavioral development of mice
Dev.Psychobiol. 7 343-50 (1974)

STOLERMAN,I.P.: A method for studying the influences of drugs on learning for food rewards in rats
Psychopharmacology 19 398-406 (1971)

STOLLEY,H.; M.KERSTING; W.DROESE und L.REINKEN: Bemerkungen zu einer sogenannten phosphatarmen Diät für Kinder mit Hyperkinetischem Syndrom
Monatsschr.Kinderheilkd. 127 450-53 (1979)

STONE,D.; E.MATALKA and J.RIORDAN: Hyperactivity in rats bred and raised on relatively low amounts of cyclamat
Natue 224 1326-28 (1969)

STONE,D. and E.MATALKA: Behavioral changes in rats bred and raised on low amounts of cyclamates
Fed.Proc. 29 657 Abs. (1970)

STORM,J.E.; J.L.HART and R.F.SMITH: Behavior of mice after pre- and postnatal exposure to arochlor 1254
Neurobehav.Toxicol.Teratol. 3 5-9 (1981)

STRALENDORFF,B.v.: Untersuchungen über den Einfluß psychotroper Pharmaka auf den Umsatz der biogenen Amine in einzelnen Hirnarealen und die spontane lokomotorische Aktivität der Ratte
Inaugural-Dissertation Fachbereich Biologie der Ludwig-Maximilian-Universität München, München (1977)

STRONG,P.N.: Activity in the white rat as function of apparatus and hunger
J.Comp.Physiol.Psychol. 50 596-600 (1957)

SUDAK,H.S. and J.W.MAAS: Behavioral-neurochemical correlation in reactive and nonreactive strains of rats
Sciénce 146 418-420 (1964)

SWANSON,J.M. and M.KINSBOURNE: Stimulant-related state-dependent learning in hyperactive children
Science 192 1354-57 (1976)

SWANSON,J.; M.KINSBOURNE; W.ROBERTS and K.ZUCKER: Time-response of the effect of stimulant medication on the learning ability of children referred for hyperactivity
Pediatrics 61 21-29 (1978)

SWANSON,J.M. and M.KINSBOURNE: Food dyes impair performance of hyperactive children on a laboratory learning test
Science 207 1485-87 (1980a)

SWANSON,J.M. and M.KINSBOURNE: In Rebuttal. Food additives and hyperkinesis
Am.J.Dis.Child. 134 1124-1125 (1980b)

SWIDLER,H.J. and P.D.WALSON: Hyperactivity : A current assessment
J.Fam.Pract. 9 601-08 (1979)

TABAKOFF,B.; E.P.NOBLE and K.R.WARREN: Alcohol, nutrition and the brain pp. 159-213
in: WURTMAN,R.J. and J.J.WURTMAN (eds.): Nutrition and the Brain, Vol. 4
Raven Press, New York (1979)

TADOKORO,S.; Y.HIGUCHI; H.KURIBARA and K.OKUIZUMI: Behavioral suppression induced by oral administration of monosodium l-glutamate in rats
Pharmacol.Biochem.Behav. 2 619-25 (1974)

TANABE,G.: The effect of maternal food restriction on offspring problem solving performance and a program of therapy
Diss.Abstr.Sect. b 30 2447B-48B (1969)

TAPP,J.T.; R.S.ZIMMERMAN and P.S.D'ENCARNACAO: Intercorrelational analysis of some common measures of rat activity
Psychol.Rep. 23 1047-50 (1968)

TAYLOR,E.: Annotation : Food additives, allergy and hyperkinesis
J.Child Psychol.Psychiatry 20 357-63 (1979a)

TAYLOR,E.: The use of drugs in hyperkinetic states: Clinical issues
Neuropharmacology 18 951-58 (1979b)

TENEN,S.S.: An automated one-way avoidance box for the rat
Psychon.Sci. 6 407-08 (1966)

TERZIN,A.L.: Measurement of the locomotor activity of mice
Br.J.Exp.Pathol. 49 107-18 (1968)

TESH,J.M.: An approach to the assessment of postnatal development in laboratory animals pp. 186-95
in: NEUBERT,D.; H.-J.MERKER a.T.E.KWASIGROCH: Methods in Prenatal Toxicology
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

THE FEINGOLD DIET FOR HYPERACTIVE CHILDREN
Medical Letter on Drugs and Therapeutics 20 55-56 (1978)

THIEL,V.; D.S.BARNES and N.MROSOVSKY: A simple method for recording activity patterns of small animals
Physiol.Behav. 8 549-51 (1972)

THIELE,G.(Hrsg.): Handlexikon der Medizin
Urban & Schwarzenberg, München (1980)

THOMPSON,W.R. and K.KANO: Effects on rat offspring of maternal phenylalanine diet during pregnancy
J.Psychiatr.Res. 3 91-98 (1965)

THOMPSON,T.: Behavioral Pharmacology
Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J. (1968)

THURMOND,J.B.; N.R.KRAMARCY; S.M.LASLEY and J.W.BROWN: Dietary amino acid precursors: Effects on central monoamines, aggression, and locomotor activity in the mouse
Pharmacol.Biochem.Behav. 12 525-32 (1980)

TIKAL,K.; J.PLEVOVA and J.HVIZDOSOVA: Correlation between the monoamine content in the brain and suprarenals, the level of 5-hydroxy-indolacetic acid in brain, liver tryptophanpyrolase activity and behaviour of pairs of rats
Act.Nerv.Super. 19 250-51 (1977)

TILSON,H.A.and P.A.CABE: Strategy for the assessment of neurobehavioral consequences of environmental factors
Environ.Health Perspect. 26 287-99 (1978)

TIWARY,C.M.; A.L.ROSENBLOOM; M.F.ROBERTSON and J.C.PARKER: Effects of thyrotropin-releasing hormone in minimal brain dysfunction
Pediatrics 56 119-21 (1975)

TRAISMAN,E.: To members of the Food Research Institute
Food Research Institute 1925 Willow Drive University of Wisconsin, Madison 53706, Nov.4 (1977)

TRITES,R.L.: Overview pp. IX-XI
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children : Etiology, Measurement, and Treatment Implications
University Park Press, Baltimore (1979a)

TRITES,R.L.: Prevalence of Hyperactivity in Ottawa, Canada pp. 29-52
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children : Etiology, Measurement, and Treatment Implications
University Park Press, Baltimore (1979b)

TRYPHONAS,H. and R.TRITES: Food allergy in children with hyperactivity, learning disabilities and/or minimal brain dysfunction
Ann.Allergy 42 22-27 (1979a)

TRYPHONAS,H.: Factors possibly implicated in hyperactivity: Feingold's hypothesis and hypersensitivity reactions pp. 93-102
in: TRITES,R.L.(ed.): Hyperactivity in Children : Etiology, Measurement, and Treatment Implications
University Park Press, Baltimore (1979b)

TUNNICLIFF,G.; R.E.WIMER and E.ROBERTS: Pyridoxine dietary levels and open-field activity of inbred mice
Brain Res. 42 234-38 (1972)

UEKI,S. and H.SUGANO: A quantitative method for continuous recording of spontaneous activity in small animals
Jpn.J.Pharmacol. 17 82-89 (1967)

VAN IJSSELDIJK,F. and F.VAN DER MARK: Description of a locomotor activity registration system
Doc.Ophthalmol. 30 331-37 (1971)

VAN DER POEL,A.M.: Centrally acting cholinolytics and the choice behavior of the rat pp. 127-38
in: BRADLEY,P.B. and R.W.BRIMBLECOMBE (eds.): Progress in Brain Research, Vol. 36, Biochemical and Pharmacological Mechanisms Underlying Behavior
Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1972)

VAN TOLLER,C.: A continuous recording activity cage
J.Exp.Anal.Behav. 11 65-67 (1968)

VANUYTVEN,M.; J.VERMEIRE and C.J.E.NIEMEGEERS: A new motility meter based on the Doppler Principle
Psychopharmacology 64 333-36 (1979)

VARGA,J.: The hyperactive child. Should we paying more attention?
Am.J.Dis.Child. 133 413-18 (1979)

VATTER,O.: Die Messung sedierender Effekte durch automatische Registrierung der Motilität der Maus
Arzneim.-Forsch. 15 1468-72 (1965)

VENUGOPAL, B. and T.D. LUCKEY: Toxicology of non-radioactive heavy metals and their salts pp. 4-73
in: LUCKEY, T.D.; B.VENUGOPAL and D.HUTCHESON: Heavy Metal Toxicity Safety and Hormology
Environmental Quality and Safety, Suppl. Vol. I
Georg Thieme Publ., Stuttgart (1975)

VERLANGIERI,A.J.: Prenatal and postnatal chronic lead intoxication and running wheel activity in the rat
Pharmacol.Biochem.Behav. 11 95-98 (1979)

VILLESCAS,R.; S.ZAMENHOF a. D.GUTHRIE: The effects of early stress and undernutrition on the behavior of young adult rats and the correlations between behavioral and brain parameters
Physiol.Behav. 23 945-54 (1979)

VIRKKUNEN,M. and A.NUUTILA: Specific reading retardation, hyperactive child syndrome, and juvenile delinquency
Acta Psychiat.Scand. 54 25-28 (1976)

VORHEES,C.V.: Some behavioral effects of maternal hypervitaminosis A in rats
Teratology 10 269-274 (1974)

VORHEES,C.V.; R.J.BARRETT and S.SCHENKER: Increased muricide and decreased avoidance and discrimination learning in thiamine deficient rats
Life Sci. 16 1187-1200 (1975)

VORHEES,C.V.; D.E.SCHMIDT; R.J.BARRETT and S.SCHENKER: Effects of thiamin deficiency on acetylcholine levels and utilization in vivo in rat brain
J.Nutr. 107 1902-1908 (1977)

VORHEES,C.V.; R.L.BRUNNER; C.R.McDANIEL and R.E.BUTCHER: The relationship of gestational age to vitamin A induced postnatal dysfunction
Teratology 17 271-76 (1978)

VORHEES,C.V.; R.E.BUTCHER; R.L.BRUNNER and T.J.SOBOTKA: A developmental test battery for neurobehavioral toxicity in rats: A preliminary analysis using MSG, Calcium carrageenan and hydroxy-urea
Toxicol.Appl.Pharmacol. 50 267-82 (1979)

VORHEES,C.V.; R.E.BUTCHER; R.L.BRUNNER; V.WOOTTEN and T.J.SOBOTKA: Developmental neurobehavioral toxicity of Butylated Hydroxyanisole (BHA) in rats
Neurobehav.Toxicol.Teratol. 3 (3) 321-29 (1981)

WADDELL,K.: The effects of methylphenidate hydrochloride on psycholinguistic, motor and visual-perceptual abilities of hyperkinetic children with learning disabilities
Diss.Abstr.Intern. B 35, No.12 Pt.1, 6122 (1975)

WALDROP,M.F. and J.D.GOERING: Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children
Am.J.Orthopsychiatry 41 602-07 (1971)

WALDROP,M.F.; R.Q.BELL; B.McLAUGHLIN and C.F.HALVERSON: Newborn minor physical anomalies predict short attention span, peer aggression, and impulsivity at age 3
Science 199 563-65 (1978)

WALKER,D,W. and G.FREUND: Impairment of shuttle box avoidance learning following prolonged alcohol consumption in rats
Physiol.Behav. 7 773-78 (1971)

WALKER,S.: We're too cavalier about hyperactivity
Psychology today 8 43-48 (1974)

WALLER,M.B.; P.F.WALLER and L.A.BREWSTER: A water maze for use in studies of drive and learning
Psychol.Rep. 7 99-102 (1960)

WALSH,R.N. and R.A.CUMMINS: The open-field test: a critical review
Psychol.Bull. 83 482-504 (1976)

WALTHER,B.; E.DIETERICH und J.SPRANGER: Verändert Nahrungsphosphat neuropsychologische Funktionen und Verhaltensmerkmale hyperkinetischer und impulsiver Kinder?
Monatsschr.Kinderheilkd. 128 382-85 (1980)

WATTER,N. and F.E.DREIFUSS: Modification of hyperkinetic behavior by nortriptyline
Virg.Med.Mo. 100 123-26 (1973)

WAYNER,M.J.; F.B.JOLICOEUR; D.B.RONDEAU and F.C.BARONE: Effects of acute and chronic administration of caffeine on schedule dependent and schedule induced behavior
Pharmacol.Biochem.Behav. 5 343-48 (1976)

WEATHERS,D.R.: Diet and hyperkinesis: a review of the controversy
ASDC J.Dent.Child 47 325-28 (1980)

WEBB,T.E.; F.A.OSKI: The effect of iron deficiency anemia on scholastic achievement, behavioral stability and perceptual sensitivity of adolescents
Pediatr.Res. 7 294 (1973)

WEBER,E.: Compliance als unterbewertetes Problem der Pharmakotherapie pp. 37-44
in: WEBER,E.; U.GUNDERT-REMY und A.SCHREY: Patienten Compliance
Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden (1977)

WEIFENBACH,H.: Die motorische Aktivität von Mäusen im Lichtschrankenkäfig und Laufrad
Arzneim.-Forsch. 19 125-27 (1969)

WEINBERG,J.; P.R.DALLMAN and S.LEVINE: Iron deficiency during early development in the rat: behavioral and physiological consequences
Pharmacol.Biochem.Behav. 12 493-502 (1980)

WEINSTOCK,M. and Z,SPEISER: The effect of dl-Propranolol, d-Propranolol and Practolol on the Hyperactivity induced in rats by prolonged isolation
Psychopharmacology 30 241-250 (1973)

WEINSTOCK,M.; Z.SPEISER and R.ASHKENAZI: Biochemical and pharmacological studies on an animal model of hyperactivity states pp. 149-63
in: GERSHON,E.S. et al.(eds.): The Impact of Biology on Modern Psychiatry
Plenum Press, New York (1977)

WEISCHER,M.-L.: Eine einfache Versuchsanordnung zur quantitativen Beurteilung von Motilität und Neugierverhalten
Psychopharmacology 50 275-79 (1976)

WEISKRANTZ,L.: Analysis of Behavioral Change
Harper and Row, Publ., New York (1968)

WEISS,B, and V.G.LATIES: Behavioral Pharmacology and Toxicology
Annu.Rev.Pharmacol. 9 297-326 (1969)

WEISS,B.(ed.): Digital Computers in the Behavioral Laboratory
Appleton-Century-Crofts, Meredith Corporation, New York (1973)

WEISS,B. and J.M.SPYKER: Behavioral implications of prenatal and early postnatal exposure to chemical pollutants
Pediatrics 53 851-859 (1974)

WEISS,B.; J.H.WILLIAMS; S.MARGEN; B.ABRAMS; B.CAAN; L.C. CITRON; C.COX; J.McKIBBEN; D.OGAR and S.SCHULTZ: Behavioral responses to artificial food colors
Science 207 1487-89 (1980a)

WEISS,B.: In Rebuttal. Food additives and hyperkinesis
Am.J.Dis.Child. 134 1126-28 (1980b)

WEISS,B.: Food colors and behavior
Science 212 579 (1981)

WEISS,G.; K.MINDE; J.S.WERRY; V.DOUGLAS and E.NEMETH: Studies on the hyperactive child
VIII. Five-Year follow-up
Arch.Gen.Psychiatry 24 409-14 (1971)

WEISS,G.; E.KRUGER; U.DANIELSON and M.ELMAN: Effect of long-term treatment of hyperactive children with methylphenidate
CMA Jornal 112 159-65 (1975)

WEISS,G. and L.HECHTMAN: The hyperactive child syndrome
Science 205 1348-54 (1979)

WEISS,J.M.; H.S.KAUFMAN: A subtle organic component in some cases of mental illness
Arch.Gen.Psychiatry 25 74-78 (1971)

WEISS,L.R.; J.F.REILLY; J.WILLIAMS and S.KROP: Effects of prolonged monosodium glutamate and other high-salt diets on arterial pressure and learning ability
Toxicol.Appl.Pharmacol. 19 389 (1971)

WELLS,A.M.; C.R.GEIST a. P.R.ZIMMERMANN: Influence of environmental and nutritional factors on problem solving in the rat
Percept.Mot.Skills 35 235-244 (1972)

WELNER,Z.; A.WELNER; M.STEWART; H.PALKES and E.WISH: A controlled study of siblings of hyperactive children
J.Nerv.Ment.Dis. 165 110-17 (1977)

WENDER,E.H.: Food additives and hyperkinesis
Am.J.Dis.Child. 131 1204-06 (1977)

WENDER,E.H.: New findings on food additives and hyperkinesis
Am.J.Dis.Child. 132 1149 (1978)

WENDER,E.H.: Hyperactivity and the food additive free diet
J.Fl.Med.Assoc. 66 466-70 (1979a)

WENDER,E.H.: Moore on food additives and hyperkinesis - Reply
Am.J.Dis.Child. 133 1081 (1979b)

WENDER,E.H.: New evidence on food additives and hyperkinesis : A critical analysis
Am.J.Dis.Child. 134 1122-24 (1980)

WENDER,P.H.: Platelet-Seotonin level in children with "Minimal brain dysfunction"
Lancet II 1012 November 8, (1969)

WENDER,P.H.; R.S.EPSTEIN; I.J.KOPIN and E.K.GORDON: Urinary monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction
Am.J.Psychiatry 127 1411-15 (1971)

WENDER,P.H.: The minimal brain dysfunction syndrome in children
J.Nerv.Ment.Dis. 155 55-71 (1972)

WENDER,P.H.: Some speculations concerning a possible biochemical basis of minimal brain dysfunction
Ann.N.Y.Acad.Sci. 205 18-28 (1973)

WENDER,P.H.: Some speculations concerning a possible biochemical basis of minimal brain dysfunction
Life Sci. 14 1605-21 (1975 a)

WENDER,P.H.: The minimal brain dysfunction syndrome
Annu.Rev.Med. 26 45-62 (1975b)

WENDER,P.H.: Das hyperaktive Kind: Ursachen, Beschreibung und Behandlung einer verbreiteten Verhaltensstörung
Otto Maier Verlag, Ravensburg (1976)

WENGER,G.R. and P.B.DEWS: The effects of phencyclidine,ketamine, d-Amphetamine and pentobarbital on schedule-controlled behavior in the mose
J.Pharmacol.Exp.Ther. 196 616-24 (1976)

WERRY,J.S.; G.WEISS and V.DOUGLAS: Studies on the hyperactive child I : Some preliminary findings
Can.Psychiatr.Assoc.J. 9 120-29 (1964)

WERRY,J,S. and R.L.SPRAGUE: Methylphenidate in children - effect of dosage
Aust.N.Z.J.Psychiatry 8 9-19 (1974)

WERRY,J.S. and M.G.AMAN: Methylphenidate and haloperidol in children
Arch.Gen.Psychiatry 32 790-95 (1975a)

WERRY,J.S.; M.G.AMAN and E.LAMPEN: Haloperidol and methylphenidate in hyperactive children
Acta Paedopsychiatr. Vol. 42 fascicule 1, pp. 26-40 (1975b)

WERRY,J.S.; R.L.SPRAGUE and M.N.COHEN: Conners' Teacher rating scale for use in drug studies with children - an empirical study
J.Abnorm.Child Psychol. 3 217-29 (1975c)

WERRY,J.S.: Food additives and hyperactivity
Med.J.Aust. 2 (8) 281-82 (1976a)

WERRY,J.S.: Medication for hyperkinetic children
Drugs 11 81-89 (1976b)

WERRY,J.S.: Medication for hyperkinetic children
Curr.Ther. 17 11-24 (1976c)

WERRY,J.S. and D.HAWTHORNE: Conners Teacher Questionnaire - Norms and validity
Aust.N.Z.J.Psychiatry 10 257-62 (1976d)

WERRY,J.S.: The use of psychotropic drugs in children
J.Am.Acad.Child Psychiatry 16 446-68 (1977)

WERRY,J.S.; M.G.AMAN: Dietary control of hyperkinesis
N.Z.Med.J. 88 297-98 (1978)

WHALEN,C.K.; B.HENKER; B.E.COLLINS; D.FINCK and S.DOTEMOTO: A social ecology of hyperactive boys: medication effects in structured classroom environments
J.App.Behav.Anal. 12 65-81 (1979)

WHALEN,C.K. and B.HENKER: The social ecology of psychostimulant treatment: a model for conceptual and empirical analysis pp. 3-51
in: WHALEN,C.K. and B.HENKER (eds.): Hyperactive Children : The Social Ecology of Identification and Treatment
Academic Press, New York (1980)

WHIMBEY,A.E. and V.H.DENENBERG: Two independent behavioral dimensions in open-field performance
J.Comp.Physiol.Psychol. 63 500-04 (1967)

WHITLEY,J.R.; B.L.O'DELL and A.G.HOGAN: Effect of diet on maze learning in second-generation rats. Folic acid deficiency
J.Nutr. 45 153-60 (1951)

WHO/ Food Add./ 67.32 : Evaluation of some pesticide residues in food
FAO/WHO (1967)

WHO/Food Add./ 69.35 : 1968 Evaluations of some pesticide residues in food
FAO/WHO Geneva (1969)

WHO/Food Add./ 70.38 : 1969 Evaluations of some pesticide residues in food
FAO/WHO Rome (1970)

WHO/Food Add./ 71.42 : 1970 Evaluations of some pesticide residues in food
FAO/WHO Rome (1971)

WHO Food Additives Series, No. 5 : Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents
WHO Genf (1974a)

WHO Pesticide Residues Series, No. 3 : 1973 Evaluation of some pesticide residues in food
WHO Genf (1974b)

WHO Food Additives Series No. 6 : Toxicological evaluation of some food colors, enzymes, flavour enhancers, thickening agents, and certain food additives
WHO Genf (1975)

WILLERMAN,L.: Activity level and hyperactivity in twins
Child Dev. 44 288-93 (1973)

WILLIAMS,D.I. and P.A.RUSSELL: Open-field behaviour in rats: Effects of handling, sex and repeated testing
Br.J.Psychol. 63 593-96 (1972)

WILLIAMS,J.I.; D.M.CRAM; F.T.TAUSIG and E.WEBSTER: Determining the relative effectiveness of dietary and drug management of hyperkinesis: A preliminary report of findings
Working Paper Series, Health Care Research Unit, The University of Western Ontario, London, Ontario, Canada July (1976)

WILLIAMS,J.I.; D.M.CRAM; F.T.TAUSIG and E.WEBSTER: Examining the relative effectiveness of dietary and drug management of hyperkinesis
Paper presented at the annual meeting of the Food and Nutrition Liaison Committee of the Nutrition Foundation Palm Springs, California January 11, (1977)

WILLIAMS,J.I.; D.M.CRAM; F.T.TAUSIG and E.WEBSTER: Relative effects of drugs and diet on hyperactive behaviors: An experimental study
Pediatrics 61 811-17 (1978a)

WILLIAMS,J.I. and D.M.CRAM: Diet in the management of hyperkinesis : a review of the tests of Feingold's hypotheses
Can.Psychiatr.Assoc.J. 23 241-48 (1978b)

WILSON,G.S.; M.M.DESMOND and W.M.VERNIAUD: Early development of infants of heroin-addicted mothers
Am.J.Dis.Child. 126 457-62 (1973)

WINCHELL,C.A.: The Hyperkinetic Child
A Bibliography of Medical, Educational, and Behavioral Studies
Greenwood Press, Westport, Connecticut (1975)

WINICK,M.: Malnutrition and mental development pp. 41-59
in: WINICK,M.(ed.): Nutrition : Pre- and Postnatal Development
Plenum Press, New York (1979)

WINNEKE,G.; A.BROCKHAUS and R.BALTISSEN: Neurobehavioral and systemic effects of lonterm blood lead-elevation in rats
Arch.Toxicol. 37 247-263 (1977)

WINNEKE,G.: Intelligenzstörungen bei Kindern durch Umwelt-Blei
MMW 121 865 (1979)

WIRTH,W. und C.GLOXHUBER: Toxikologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 3.Aufl. (1981)

WITT,P.N.: Tierpsychologische Methoden, die zur Erforschung von Arzneimitteln verwendet worden sind
Arzneim.-Forsch. 6 359-64 (1956)

WOLF,C.W.: Transactional analysis and the management of hyperactivity pp. 160-95
in: FINE,M.J.: Principles and Techniques of Intervention with Hyperactive Children
Charles C.Thomas Publ., Illinois, USA (1977)

WOLF,G.: Neurobiologie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1976)

WOLFF,D.L.: Rotating rod, spontaneous locomotor activity, and passive avoidance conditioning - their siutability as functional tests in industrial toxicology pp.293-303
in: HORVATH,M. and E.FRANTIK (eds.): Adverse Effects of Environmental Chemicals and Psychotropic Drugs, Vol. 2
Elsevier, Amsterdam/Oxford/New York (1976)

WOLFF,D.: Kindliche Verhaltensstörungen - Retrospektive Studie zur Therapie mit Carbamazepin Sirup
Z.Allg.Med. 55 1087-92 (1979)

WOLMAN (ed.): Dictionary of Behavioral Science
MacMillan, Ernst Klett Verlag, Stuttgart (1974)

WOLRAICH,M.L.: Stimulant drug therapy in hyperactive children: research and clinical implications
Pediatrics 60 512-18 (1977)

WOLRAICH,M.; T.DRUMMOND; M.K.SALOMON; M.L.O'BRIEN and C.SIVAGE: Effects of methylphenidate alone and in combination with behavior modification procedures on the behavior and academic performance of hyperactive children
J.Abnorm.Child Psychol. 6 149-61 (1978)

WOLRAICH,M.L.: Behavior modification therapy in hyperactive children. Research and clinical implications
Clin.Pediatr. 18 563-70 (1979)

WOODHILL,J.M.; L.MACKIE; V.GLASHEEN: Doctor's opinions of the Feingold diet
Med.J.Austr. 2 (3) 115-16 (1978)

WULBERT,M. and R.DRIES: The relative efficacy of methylphenidate (Ritalin) and behavior-modification techniques in the treatment of a hyperactive child
J.Appl.Behav.Anal. 10 21-31 (1977)

WURTMAN,R.J.: The effects of endocrine, synaptic and nutritional inputs on catecholamine-containing neurons
pp. 91-96
in: BOWMAN,R.E. and S.P.DATTA (eds.): Biochemistry of Brain and Behavior
Plenum Press, New York (1970)

WURTMAN,R.J. and J.D.FERNSTROM: L-Tryptophan, L-Tyrosine, and the control of brain monoamine biosynthesis
pp. 143-93
in: SNYDER,S.H.(ed.): Perspectives in Neuropharmacology
Oxford University Press, New York (1972)

WURTMAN,R.J. and J.D.FERNSTROM: Effects of the diet on brain neurotransmitters
Nutr.Rev. 32 193-200 (1974a)

WURTMAN,R.J. and J.D.FERNSTROM: Nutrition and the brain
pp. 685-93
in: SCHMITT,F.O. and F.G.WORDEN: The Neurosciences Third Study Program
The MIT Press, Cambridge, Massachusetts and London, England (1974b)

WURTMAN,R.J. and J.D.FERNSTROM: Control of brain monoamine synthesis by diet and plasma amino acids
Am.J.Clin.Nutr. 28 638-47 (1975)

WURTMAN,R.J.: Effects of nutrients and circulating precursors on the synthesis of brain neurotransmitters
pp. 267-94
in: GARATTINI,S. and R.SAMANIN (eds.): Central Mechanism of Anoretic Drugs
Raven Press, New York (1978)

WURTMAN,R.J. and J.D.FERNSTROM: Control of brain neurotransmitter synthesis by precurs or availability and nutritional state
Biochem.Pharmacol. 25 1691-96 (1976)

WURTMAN,R.J. and W.M.PARDRIDGE: Summary : Circulating tryptophan, brain tryptophan and psychiatric disease
J.Neural Transm., Suppl. 15 227-36 (1979)

YANAI,J. and B.E.GINSBURG: The relative contribution of pre- and neonatal ethanol administration to changes in mice behavior
Arch.Int.Pharmacodyn. 241 235-44 (1979)

YELLIN,A.M.; C.SPRING and L.M.GREENBERG: Effects of imipramine and methylphenidate on behavior of hyperactive children
Res.Commun.Psychol.Psychiatry Behav. 3 15-25 (1978)

YOUDIM,M.B.H. and A.R.GREEN: Biogenic monoamine metabolism and functional activity in iron-deficient rats: behavioral correlates
Ciba Found.Symp. 51 201-25 (1976)

YULE,W.: Diagnosis: Developmental Psychological Assessment
Adv.Biol.Psychiat., Vol. 1 pp. 35-54
Karger, Basel (1978)

YUWILER,A. and R.T.LOUTTIT: Effects of phenylalanine diet on brain serotonin in the rat
Science 134 831-32 (1961)

ZAMENHOF,S. and E.VAN MARTHENS: Nutritional Influences on Prenatal Brain Development pp. 149-186
in: GOTTLIEB,G.: Studies on the Development of Behavior and the Nervous System, Vol. 4 : Early Influences
Academic Press, Inc., New York (1978)

ZEIER,H. and G.TSCHANNEN: A new device for measuring general locomotor activity in instrumental conditioning situations
J.Exp.Anal.Behav. 11 63-64 (1968)

ZENICK,H.: Behavioral and biochemical consequences in methylmercury chloride toxicity
Pharmacol.Biochem.Behav. 2 709-13 (1974)

ZENICK,H.; R.PADICH; T.TOKAREK and P.ARAGON: Influence of prenatal and postnatal lead exposure on discrimination learning in rats
Pharmacol.Biochem.Behav. 8 347-50 (1978)

ZENICK,H.; W.RODRIQUEZ; J.WARD and B.ELKINGTON: Deficits in fixed-interval performance following prenatal and postnatal lead exposure
Dev.Psychobiol. 12 509-14 (1979)

ZENTALL,S.: Optimal stimulation as theoretical basis of hyperactivity
Am.J.Orthopsychiatry 45 549-63 (1975)

ZENTALL,S.S. and R.S.BARACK: Rating scales for hyperactivity: Concurrent validity, reliability, and decisions to label for the Conners and Davids abbreviated Scales
J.Abnorm.Child Psychol. 7 179-90 (1979)

ZIEGLER,W.: Das Erkundungsverhalten der Ratte (Rattus norvegicus, forma domestica) im komplexen Labyrinth und die Beeinflussung durch d-Lysergsäurediäthylamid (LSD 25) Inauguraldissertation, Universität Basel, Philosophisch-naturwissenschaftliche Fakultät (1977)

ZIMMERMANN,R.R. and A.M.WELLS: Performance of malnourished rats on the Hebb-Williams closed-field maze learning task
Percept.Mot.Skills 33 1043-50 (1971)

ZINNA,R.: Is there a hyperkinetic syndrome?
Br.Med.J. 1 (6164) 685 (1979)

ZUKOW,P.G.; A.H.ZUKOW and P.M.BENTLER: Rating scales for the identification and treatment of hyperkinesis
J.Consult.Clin.Psychol. 46 213-22 (1978)

LEBENSLAUF

Am 10. Mai 1953 wurde ich, Margot Erdmute Reh, als Tochter des Oberstudiendirektors Johannes Reh und der Charlotte Reh, geb. Meyer, in Gaildorf, Kreis Schwäbisch Hall, geboren.

Nach 4-jährigem Besuch der Volksschule in Gaildorf wechselte ich im April 1964 auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Gaildorf, wo ich im Juni 1972 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Universität Hohenheim das Studium der Ernährungswissenschaft, an derselben Universität begann ich im Sommersemester 1978 mein Medizinstudium.

Nach Ablegen der Diplomprüfung sowie der Anfertigung einer tierexperimentellen Diplomarbeit mit dem Titel: "Der transplazentare Übertritt von Magnesium und die Magnesium/Calium-Relation in Knochen von Rattenfeten nach Behandlung der Muttertiere mit verschiedenen Magnesiumverbindungen" schloß ich 1978 als Diplom-Ernährungswissenschaftlerin mit dem Prädikat "mit Auszeichnung" ab.

Um mein Medizinstudium fortzusetzen, wechselte ich zum Wintersemester 1978/79 an die Eberhard-Karls-Universität in Tübingen.

Am 28. August 1979 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung und am 28. August 1980 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Den Zweiten Abschnitt habe ich am 20. August 1982 und den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 17. Oktober 1983 abgelegt.